MYOKARDIALE FUNKTION UNTER HYPERTHYREOSE

- Echokardiographische Untersuchung der linksventrikulären Funktion unter Nachlasterhöhung mit Angiotensin -

Ulrich Thess

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0024

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK I DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM GROßHADERN
- Vorstand: Prof. Dr. G. Riecker -

MYOKARDIALE FUNKTION UNTER HYPERTHYREOSE

- Echokardiographische Untersuchung der linksventrikulären Funktion unter Nachlasterhöhung mit Angiotensin -

DISSERTATION
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Thess
aus Bonn

Jahr: 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. G. Autenrieth

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. med. G. Riecker
2. Prof. Dr. med. H. Jahrmärker

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.2.1987

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

In Dankbarkeit gewidmet meinen Eltern
Walter und Käthe Thess

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion	2
1.2. Spezielle klinische Fragestellungen	9
1.3. Zusammenfassung der Untersuchungsziele	13
2. Methode	14
2.1. Pathophysiologische Grundlagen	14
2.1.1. Entwicklung echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion	14
2.1.2. Anwendung von Angiotensin II zur Erhöhung der linksventrikulären Nachlast	17
2.2. Untersuchte Personen	19
2.2.1. Kollektive	20
2.2.2. Untergruppen	22
2.2.2.1. Gruppeneinteilung nach Pathogenese	22
2.2.2.2. Gruppeneinteilung nach Titerhöhe der schilddrüsenspezifischen Antikörper	23
2.2.2.3. Gruppeneinteilung nach Höhe der T3/T4-Werte	24
2.2.2.4. Gruppeneinteilung nach Länge des Zeitintervalls zwischen Untersuchung vor und nach Therapie	25
2.2.2.5. Gruppeneinteilung nach Lebensalter	25
2.2.2.6. Gruppeneinteilung nach Vormedikation	25
2.3. Echokardiographische Untersuchung unter Nachlasterhöhung mit Angiotensin II	26
2.3.1. Praktische Durchführung	26
2.3.2. Auswertung	29
2.3.2.1. Echokardiographische Standardgrößen	29
2.3.2.2. Nachlast-unabhängige Parameter	31
2.3.2.3. Befunde aus Anamnese und Klinik	32
2.3.3. Statistik	35

3. Ergebnisse 36
3.1. Analyse echokardiographischer Standardgrößen 36
3.1.1. Vergleich der Belastungsstufen 39
3.1.2. Vergleich der Kollektive 40
3.1.2.1. Blutdruck, Herzfrequenz und Austreibungszeit 40
3.1.2.2. Gemessene echokardiographische Größen 43
3.1.2.3. Errechnete echokardiographische Größen 46
3.1.3. Vergleich der Untergruppen 50
3.1.3.1. Gruppeneinteilung nach Pathogenese 50
3.1.3.2. Gruppeneinteilung nach Titerhöhe der schilddrüsenspezifischen Antikörper 51
3.1.3.3. Gruppeneinteilung nach Höhe der T3/T4-Werte 52
3.1.3.4. Gruppeneinteilung nach Länge des Zeitintervalls zwischen Untersuchung vor und nach Therapie 52
3.1.3.5. Gruppeneinteilung nach Lebensalter 52
3.1.3.6. Gruppeneinteilung nach Vormedikation 53
3.2. Analyse der Nachlast-unabhängigen Parameter 54
3.2.1. Beurteilung der Korrelationskoeffizienten 58
3.2.2. Vergleich der Kollektive 58
3.2.2.1. Systolischer arterieller Blutdruck vs. endsystolischen Durchmesser 58
3.2.2.2. Systolischer arterieller Blutdruck vs. endsystolischen Durchmesserindex 65
3.2.2.3. Systolischer arterieller Blutdruck vs. mittsystolischen Durchmesser 65
3.2.2.4. Systolischer arterieller Blutdruck vs. Präejektions-Durchmesser 65
3.2.2.5. Systolischer arterieller Blutdruck vs. ES-Abstand 70

3.2.2.6. Systolischer arterieller Blutdruck vs. syst. Durchmesserverkürzung 70
3.2.2.7 Systolischer arterieller Blutdruck vs. mittsyst. Durchmesserverkürzung 76
3.2.2.8. Systolischer arterieller Blutdruck vs. relative systolische Wanddicke 76
3.2.2.9. Endsystolische Wandspannung vs. systolische Durchmesserverkürzung 76
3.2.2.10. Endsystolische Wandspannung vs. mittsystol. Durchmesserverkürzung 80
3.2.2.11. Endsystolische Wandspannung vs. relative systolische Wanddicke 80
3.2.3. Vergleich der Untergruppen 86
3.2.3.1. Gruppeneinteilung nach Pathogenese 86
3.2.3.2. Gruppeneinteilung nach Titerhöhe der schilddrüsenspezifischen Antikörper 87
3.2.3.3. Gruppeneinteilung nach Höhe der T3/T4-Werte 87
3.2.3.4. Gruppeneinteilung nach Länge des Zeitintervalls zwischen Untersuchung vor und nach Therapie 88
3.2.3.5. Gruppeneinteilung nach Lebensalter 88
3.2.3.6. Gruppeneinteilung nach Vormedikation 88
3.3. Analyse der Befunde aus Anamnese und Klinik 89
3.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung 89
3.3.2. Sonstige Untersuchungsbefunde 95
3.3.2.1. Labor 95
3.3.2.2. Ekg 96
3.3.2.3. Röntgen-Thorax 96
3.3.2.4. Echokardiogramm 97
3.4. Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse im Sinne der Fragestellung 101
3.4.1. Linksventrikuläre Funktion bei Hyperthyreose 101
3.4.2. Einfluß von klinisch beigeordneten Faktoren 101
3.4.3. Aussagekraft der Funktionsparameter 102

3.4.4. Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome 103
3.4.5. Anamnestisch-klinische Korrelationen 103
3.4.6. Prävalenz des Mitralklappenprolaps 104

4. Diskussion 105
4.1. Methodenkritik 105
4.2. Diskussion der Ergebnisse 116
4.2.1. Linksventrikuläre Funktion bei Hyperthyreose 116
4.2.2. Einfluß von klinisch beigeordneten Faktoren 121
4.2.3. Aussagekraft der Funktionsparameter 123
4.2.4. Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome 127
4.2.5. Anamnestisch-klinische Korrelationen 127
4.2.6. Prävalenz des Mitralklappenprolaps 129
4.3. Klinische Relevanz 131

5. Zusammenfassung 135

6. Abkürzungen 141

7. Literaturverzeichnis 142

8. Tabellarische Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse 158

Anhang: Ehrenwörtliche Erklärung und Lebenslauf

1. EINLEITUNG:

Kardiovaskuläre Symptome bei Schilddrüsenüberfunktion sind seit langem bekannt. Bereits 1828 berichtete Parry (155) über den Zusammenhang zwischen einer vergrößerten Schilddrüse mit Exophthalmus und Kreislaufsymptomen wie Tachykardie und Herzklopfen, 12 Jahre später erfolgte die Beschreibung von Basedow (17). Kardiale Komplikationen einer nicht rechtzeitig behandelten Hyperthyreose können die Ursache eines letalen Krankheitsverlaufs sein (129, 195).
Einen Überblick über die Vielzahl von kardialen Manifestationen bei Hyperthyreose gibt Tabelle 1.1:

Tabelle 1.1: Kardiovaskuläre Symptome bei Hyperthyreose (modifiziert nach 129)

- Herzrhythmusstörungen (Tachykardie, Vorhofflimmern, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen)
- Hämodynamische Veränderungen (Gesteigertes Herzminutenvolumen, Verkürzung der Kreislaufzeit)
- Änderung der Myokardkontraktilität in Ruhe (Zunahme von Volumen-, Druck- und Geschwindigkeitsparametern)
- Herzinsuffizienz (Ödeme, Orthopnoe)
- Herzvergrößerung (hebender Herzspitzenstoß)
- Systolische Herzgeräusche
- Präkordialschmerz
- Erhöhte Glykosidtoleranz

Die vorliegende Untersuchung soll an Patienten und an Normalpersonen prüfen, ob jede Hyperthyreose die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigt (1.1). Ferner sollen die dabei gewonnenen anamnestischen und klinischen Befunde im Hinblick auf "spezielle klinische Fragestellungen" wie die Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome und die Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Hyperthyreose ausgewertet werden (1.2).

1.1. BEEINTRÄCHTIGUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION:

Die Wertigkeit von Parametern zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion wird von ihrer Fähigkeit mitbestimmt, zwischen Änderungen der Myokardkontraktilität (chemische und mechanische Prozesse innerhalb des Myokards, die sowohl in Kraftentwicklung als auch in Faserverkürzung resultieren) und Änderungen der linksventrikulären Vorlast (initiale Faserdehnung) oder Nachlast (Kraft, die sich der linksventrikulären Faserverkürzung widersetzt) zu unterscheiden (32, 99).

Das Ausmaß der myokardialen Faserverkürzung (z.B gemessen durch Auswurffraktion oder systolische Durchmesserverkürzung) wird jedoch häufig allein zur Beurteilung der Kontraktilität herangezogen (77, 114), wobei es in Wirklichkeit die komplizierte Wechselwirkung zwischen kontraktilem Zustand und Belastungsbedingungen (Vorlast, Nachlast) widerspiegelt.
Diese Wechselwirkung zeigt sich beispielsweise bei Patienten mit chronischer Mitralinsuffizienz, bei denen es gleichzeitig zu einer Erhöhung der linksventrikulären Vorlast (erhöhte diastolische Vordehnung infolge des systolischen Reflux) und einer Reduzierung der Nachlast (systolischer Auswurf auch in den linken Vorhof gegen geringen Druck) kommt. Dies resultiert in einem normalen Ausmaß der Faserverkürzung selbst bei signifikant verschlechterter linksventrikulärer Kontraktilität (32).

Auch Strauer weist in Übersichtsartikeln zur Kontraktilität des normalen und des insuffizienten bzw. hypertrophierten Herzmuskels darauf hin, daß Aussagen über Änderungen der Myokardkontraktilität nur bei Konstanz von Preload und Afterload zulässig sind (201, 202).

Er beschreibt ferner eine Inotropiezunahme bei Hyperthyreose, die in energetischer Hinsicht einen Zustand erheblicher Ineffektivität darstelle, da sie zwar mit einer Zunahme von Geschwindigkeitsgrößen (maximale Verkürzungsgeschwindigkeit) , nicht aber mit einem gleichhohen Anstieg von Größen der Pumpfunktion des Herzens (Faserverkürzung) einhergehe.
Diese übermäßige Zunahme der Kontraktionsgeschwindigkeit bei gleicher Herzleistung führe zu einer beträchtlichen Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches und somit zur frühzeitigen kardialen Dekompensation.

Kontraktilitätsveränderungen bei Hyperthyreose sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden. Markowitz (136) stellte einen positiv chronotropen Effekt der Schildrüsenhormone auf Myokardzellen fest, ein positiv inotroper Effekt wurde am isolierten Papillarmuskel (37, 204) und am intakten Tierpräparat (203, 205, 212) nachgewiesen. Bei hyperthyreoten Patienten wurde auf eine erhöhte Kontraktilität in Ruhe geschlossen, wobei die Autoren

- entweder mit simultanem Karotis-, Phono- und Elektrokardiogramm die Systolendauer analysierten (Verkürzung der Anspannungszeit ((5, 39, 45, 52, 56, 154)), Verkürzung ((5, 52)) bzw. keine Veränderung ((39, 45, 154)) der Austreibungszeit)
- oder mittels M-mode-Echokardiographie eine Untersuchung in Ruhe durchführten (hyperkinetische Bewegungsmuster ((191)), erhöhte systolische Durchmesserverkürzung ((127)), gesteigerte systolische Verkürzungsgeschwindigkeit ((127, 147))).

Shafer (194) und Forfar (79) versuchten, die linksventrikuläre Kontraktionsreserve bei hyperthyreoten Patienten durch Herzbinnenraumszintigraphie unter Ergometer-Belastung zu erforschen. Sie fanden im Zustand der Hyperthy-

reose eine erhöhte Auswurffraktion in Ruhe, die sich unter Belastung verminderte (im Gegensatz zum Anstieg der Auswurffraktion beim therapierten Patienten und bei Normalpersonen). Diesen Befund werteten sie als Zeichen einer verminderten funktionellen Kontraktionsreserve und vermuteten eine reversible präklinische Dysfunktion bei Hyperthyreose, die sich erst unter Belastung einstellt.

Keine dieser Methoden ist jedoch in der Lage, Änderungen der Myokardkontraktilität von Änderungen der Vorlast bzw. der Nachlast zu unterscheiden. Da die Ausgangsbedingungen (Vorlast, Nachlast) während der Untersuchung nicht konstant gehalten werden können, sind Aussagen über die Kontraktilität nur von eingeschränkter Gültigkeit.

Neue Methoden zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion wurden daher entwickelt, welche unabhängig von Vor- und Nachlast sind. Diese gehen auf das Prinzip der kardialen Druck-Volumen-Beziehung zurück, das erstmals 1898 von Frank (85) in einem Diagramm beschrieben wurde:

Frank stellte die Kurven der isovolumetrischen und isotonischen Maxima am isolierten Froschherzen dar und vermutete, daß die endsystolischen Kurvenpunkte der natürlichen Herzkontraktion in situ in einem Bereich zwischen den beiden Maxima-Kurven liegen würden. Diese Annahme wurde von Sulzer und Reichel (171, 172, 211) bestätigt. Neuere Studien konnten zeigen, daß der Zusammenhang zwischen Druck und Volumen sowohl bei isometrischen (71, 198, 216) als auch bei isotonischen (206, 221) Kontraktionen linear ist und sensitiv auf Änderungen der Kontraktilität reagiert. Suga (206) postulierte dabei erstmals die Steigung der Regressionsgeraden von Druck auf Volumen als Parameter der myokardialen Kontraktilität und wies auch auf die Bedeutung des Schnittpunktes der Geraden mit der X-Achse hin, welcher dem theoretischen

Volumen bei einem drucklosem Ventrikel entspricht.

Bereits 1914 war durch die Experimente von Patterson und Starling (156) die Aufmerksamkeit von dem Zusammenhang zwischen jeweiligem Füllungsdruck und Schlagvolumen auf den zwischen endsystolischem Druck und endsystolischem Volumen gelenkt worden.
Im Gegensatz zu Frank, Sulzer und Reichel stellten Monroe (144), Suga (207) und Weber (220, 222) fest, daß die Druck-Volumen-Kurve des schlagenden Hundeventrikels annähernd identisch mit der Kurve der isovolumetrischen Maxima ist und übertrugen die Erkenntnisse über isovolumetrische Kontraktionsmaxima auf die auxotone Kontraktion des schlagenden Ventrikels.
Daraufhin konnte nachgewiesen werden, daß auch die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung des schlagenden Hundeventrikels im physiologischen Bereich linear ist (108, 132, 180, 181, 213) und Änderungen der Kontraktilität sensitiv erfaßt (132, 180).

In diesem Zusammenhang wurde eindrucksvoll belegt, daß das endsystolisch verbleibende Volumen unabhängig von der Höhe der Vorlast (132: Abb.2-5, 206: Abb.3), jedoch abhängig von der Höhe der Nachlast (221: Abb.4) ist.
Infolge der Linearität der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung ist es möglich, durch lineare Regression einen individuellen Steigungswert zu ermitteln. Dieser ist nicht nur, wie oben gezeigt, unabhängig von der Höhe der Vorlast. Er erfaßt auch Veränderungen, die in Abhängigkeit von der Höhe der Nachlast auftreten, da diese unmittelbar in den Parameter eingeht. Steigungswerte werden daher auch als "Nachlast-unabhängige Parameter" bezeichnet und gelten als unmittelbares Maß für die myokardiale Kontraktilität. Ihre Sensitivität gegenüber unterschiedlichen kontraktilen Zuständen konnte bereits nachgewiesen werden (132, 180).

Ein hoher Steigungswert spiegelt somit einen ausgezeichneten kontraktilen Zustand wieder, unter dem der linke Ventrikel bei gleichhoher Nachlast ein größeres Volumen auswirft und sich zu einem kleineren endsystolischem Durchmesser kontrahiert als bei einem niedrigen Steigungswert (43, 181, 183).

Diese fundamentalen Prinzipien der Herzmuskelphysiologie sind die Basis für die Anwendung von Parametern der Druck-Volumen-Beziehung als Maß für die linksventrikuläre Funktion.
Durch Anwendung von M-Mode-Echokardiographie und Angiokardio- bzw. Linksventrikulographie wurde die Aussagekraft dieser Parameter nun am Menschen überprüft, wobei die Nachlast entweder pharmakologisch (Methoxamin, Angiotensin) oder durch körperliche Belastung (Ergometer, isometrischer Handgrip) gesteigert wurde.
Der Einsatz der Echokardiographie konnte dabei durch die hohen Korrelationen zwischen angiokardiographischen Volumina und echokardiographischen Durchmessern gerechtfertigt werden (20, 81, 82, 164).

Borow wies bei herzgesunden Probanden die Linearität der Druck-Volumen- (bzw. Druck-Durchmesser-) Beziehung und die Sensitivität ihres Steigungswertes gegenüber Änderungen der Kontraktilität nach. Dabei führte er durch Injektion von Dobutamin unterschiedliche kontraktile Zustände herbei (30). Ebenso konnte er mithilfe des Steigungswertes Patienten mit verminderter linksventrikulärer Kontraktilität (nach chron. Bluttransfusion bei Thalassemia major, 31; nach Doxorubicin-Therapie, 32) besser von Normalpersonen trennen als durch konventionelle Indices (Auswurffraktion, systolische Durchmesserverkürzung).
Die Aussagefähigkeit dieses Parameters konnte durch zahlreiche weitere Studien bestätigt werden (34, 95, 99, 137,

141, 153, 170).

Andere Autoren untersuchten die Beziehung zwischen Wandspannung und Volumen (bzw. Durchmesser) (29, 32, 63, 137, 199). Sie argumentierten, daß bei früheren Untersuchungen der Herzmuskelfaser Kraft-Längen-Beziehungen untersucht worden seien, wobei Kraft im physikalischen Sinne das Produkt von Druck und Fläche beschreibt und daher die Fläche berücksichtigt, auf die sich der Druck auswirkt. Da die Wandspannung Unterschiede in Ventrikelgröße und Wanddicke berücksichtige, sei sie der Verwendung des Drucks überlegen.
Die Linearität dieser Relation sowie die Sensitivität der Steigung ihrer Regressionsgeraden gegenüber Änderungen der linksventrikulären Funktion konnte durch diese Autoren nachgewiesen werden. Marsh (137) und Borow (32) analysierten sowohl die Druck-Volumen- als auch die Wandspannung-Volumen-Beziehung und kamen zu gleichwertigen Ergebnissen.
Borow stellte schließlich fest, daß der Steigungswert aus der Beziehung zwischen Wandspannung und systolischer Durchmesserverkürzung sensitiver sei als derjenige aus der Wandspannung-Durchmesser-Beziehung (29). Er erklärte diesen Befund dadurch, daß die systolische Durchmesserverkürzung als prozentuales Maß Unterschiede in Ventrikelgröße und Wanddicke normalisiere.
In die gleiche Richtung zielen Vorschläge, das endsystolische Volumen (bzw. den Durchmesser) stets auf die Körperoberfläche zu beziehen (28, 42, 43, 141, 152, 199). Dieses Vorgehen wird durch die hohe Korrelation gerechtfertigt, die zwischen Körpergewicht, kardialem Volumenauswurf und Ventrikeldurchmesser bei mehreren Säugetierarten besteht (109).

Eine kontroverse Diskussion entbrannte um die Aussagekraft des X-Achsen-Schnittpunktes der linearen Regression

von Druck auf Volumen. Dieser entspricht der Größe des Volumens bei einem endsystolischen Ventrikeldruck von Null. Bei vorgegebenem Volumen kontrahiert sich ein Ventrikel um so mehr, je höher der kontraktile Zustand ist. Theoretisch müßte daher ein niedriger Wert für den Schnittpunkt ein Hinweis für eine hohe myokardiale Kontraktilität sein (43).
Grossman beschreibt den Schnittpunkt als sensitives Maß für die linksventrikuläre Funktion (99), Borow hingegen konnte bei verschiedenen kontraktilen Zuständen keine signifikanten Änderungen der Schnittpunkte finden (30). Mehmel schließlich zog sowohl die Steigungswerte als auch die Schnittpunkte der Druck-Durchmesser-Relation zur Beurteilung der Myokardkontraktilität heran und kam zu widersprüchlichen Ergebnissen (141).

In jüngster Zeit wurden zahlreiche Vereinfachungsversuche unternommen. Einige Autoren ersetzten den invasiv gemessenen endsystolischen Druck durch den nichtinvasiv bestimmbaren systolischen arteriellen Druck (30, 79, 137, 170, 192, 197).
Andere beurteilten die linksventrikuläre Funktion ohne das Erstellen einer Regressionsgerade, indem sie lediglich den endsystolischen Durchmesser (28, 76, 106) oder den einfachen Quotienten von Druck und Durchmesser (146, 192, 197) berechneten.

Weitere Studien werden nötig sein, um die Aussagekraft der beschriebenen Parameter zu überprüfen. Beim gegenwärtigen Wissensstand scheint der durch lineare Regression ermittelte Steigungswert der Druck-Durchmesser-Relation die genaueste Methode zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion zu sein. Insbesondere wurde gezeigt, daß diese neuen Parameter den "konventionellen" Kontraktilitätsindices überlegen sind.

Diese Methode hat bereits das pathophysiologische Verständnis myokardialer Kontraktilitätsveränderungen bei Patienten mit Aortenklappen- (28, 34, 41, 170, 199), Mitralklappenfehlern (42), koronarer Herzerkrankung (8, 10, 141), kongestiver Kardiomyopathie (9, 10, 170), Sichelzellenanämie (63), Thalassämia major (31) und bei Patienten nach Doxorubicin- (32) bzw. Adriamycin-Therapie (95, 153) erweitert.
In der vorliegenden Untersuchung soll durch Anwendung der Parameter der Druck-Durchmesser-Relation ("Nachlast-unabhängige Parameter") die Frage beantwortet werden, ob Hyperthyreose die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigt. Dabei soll die Möglichkeit genutzt werden, die Aussagekraft aller bisher vorgeschlagenen Indices durch eine weitere klinische Anwendung zu überprüfen. In diesem Zusammenhang sollen die Parameter hinsichtlich ihrer Fähigkeit verglichen werden, eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion im Sinne einer Abnahme der myokardialen Kontraktionsreserve sensitiv zu erkennen.

Darüber hinaus soll untersucht werden, ob die linksventrikuläre Funktion abhängig von der Art der Hyperthyreose, der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper, der Höhe der T3/T4-Werte, der Therapiedauer, dem Lebensalter oder der Art der Vormedikation ist.

1.2. SPEZIELLE KLINISCHE FRAGESTELLUNGEN:

Anhand eines detaillierten anamnestischen Erhebungsbogens soll die Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome unter Hyperthyreose festgestellt werden (vgl. Tabelle 2.1, Seite 33).
Diese Befunde sollen in Zusammenhang mit Ergebnissen kli-

nischer Untersuchungen gebracht werden (Laborwerte, EKG, Röntgen-Thorax, Echokardiogramm). Dabei sollen folgende klinische Fragestellungen erörtert werden:

LABOR:
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der T3/T4-Werte und
  - dem Grad der klassischen Hyperthyreosesymptomatik?
  - der Höhe der Herzfrequenz?
  - der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper?
  - echokardiographischen Parametern der LV-Funktion ?

EKG:
- Beeinfußt Hyperthyreose den Lagetyp des EKG?

RÖNTGEN:
- Besteht ein Zusammenhang zwischen einer Verbreiterung des Herzschattens und
  - der Kollektivzugehörigkeit (Normalpersonen, Patienten im Zustand der Hyperthyreose und nach Therapie)?
  - der Art der Hyperthyreose (Patienten mit Immunthyreopathie, Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung)
  - dem Lebensalter?
  - der Höhe der T3/T4-Werte?
  - der Zeitdauer seit Krankheitsbeginn?
  - dem Grad der klassischen Hyperthyreosesymptomatik?

ECHOKARDIOGRAMM:
- Besteht ein Zusammenhang zwischen echokardiographischen Funktionsparametern und
  - dem Lebensalter
  - der Höhe der Herzfrequenz
  - dem Auftreten von Extrasystolen (supraventrikuläre, ventrikuläre)

Insbesondere soll die Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Hyperthyreose untersucht werden:
Der Mitralklappenprolaps tritt gelegentlich familiär ge-

häuft auf (113), findet sich etwa dreimal häufiger bei Frauen (35, 47) und besitzt bei Normalpersonen eine Prävalenz von 6-21% (58, 134, 166, 188).

Nach Malcolm bleiben etwa 80% aller Patienten asymptomatisch oder weisen milde Symptome auf wie leichter Brustschmerz, Herzklopfen, Müdigkeit oder Schwindel (133). Die klinische Relevanz des Mitralklappenprolaps begründet sich in dem erhöhtem Risiko für infektiöse Endokarditis (55), maligne ventrikuläre Arrhythmien (226), Mitralklappeninsuffizienz (177) und transitorische ischämische Attacken (16).

Die Pathogenese des Mitralklappenprolaps ist umstritten, in einigen Fällen wurden myxomatöse Veränderungen der Mitralsegel bzw. der Sehnenfäden gefunden (118). Ferner besteht eine Häufung histologisch ähnlich veränderter Mitralklappen bei erblichen Systemerkrankungen des Bindegewebes wie Marfan's Syndrom (46, 118), Ehlers-Danlos-Syndrom (131), Osteogenesis imperfecta (228), Pseudoxanthoma elasticum (126) und Von Willebrand-Syndrom (162). Mason und Channick schlugen vor, in diesen Fällen von einem "primären" Mitralklappenprolaps zu sprechen (47, 138).

Andererseits tritt ein Mitralklappenprolaps gehäuft zusammen mit kardialen Erkrankungen wie Papillarmuskeldysfunktion (38), Vorhofseptumdefekt (21), rheumatischen Klappenerkrankungen (168) und WPW-Syndrom (72) auf. Bei Patienten mit Mitralklappenprolaps finden sich oft kardiale Symptome oder Befunde wie thorakale Schmerzen (133), Arrhythmien (225), Reizleitungsstörungen (189) sowie ventrikuläre Kontraktilitätsstörungen (91).
Diese Zusammenhänge sind durch pathologische Veränderungen von Mitralsegeln und Sehnenfäden allein nicht erklärbar (47, 138). Daher vermuteten diese Autoren, daß der

Mitralklappenprolaps neben einer "primären" Form auch "sekundär" als Teil einer generalisierten kardialen Erkrankung auftreten kann.

Perloff und Devereux schließlich teilten den Mitralklappenprolaps in eine "pathologische" und eine "normale" Form ein (64, 160). Die pathologische Form zeichne sich durch Bindegewebsveränderungen der Mitralsegel oder der Sehnenfäden aus. Bei der normalen Form hingegen sei das Mißverhältnis zwischen Mitralsegelgröße und Sehnenfädenlänge einerseits und dem Durchmesser des linken Ventrikels andererseits gerade groß genug, um ein systolisches Vorwölben zu erlauben. Patienten mit dieser Form seien meist asymptomatisch.

In jüngster Zeit wurde ein Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Mitralklappenprolaps diskutiert (47). Bei beiden Erkrankungen wurde ein erhöhter sympathikoadrenerger Tonus festgestellt (33, 98). Sowohl bei M. Basedow als auch bei Mitralklappenprolaps finden sich gelegentlich eine familiäre Häufung (113) sowie Antikörpernachweise vom Typ HLA-Bw35 (35, 86). Bei M.Basedow sind Autoimmunmechanismen als pathogenetischer Hintergrund gesichert, bei Mitralklappenprolaps werden sie vermutet (118, 126, 131, 162, 228).

Durch Auskultation und Echokardiographie (M-mode und 2-D) erhielt Channick eine Prävalenz des Mitralklappenprolaps von 43% bei hyperthyreoten Patienten gegenüber 18% bei Normalpersonen (47). Dieser Befund blieb jedoch nicht unwidersprochen, Carceller fand mit dergleichen Methode keinen positiven Fall unter 14 hyperthyreoten Patienten gegenüber 5% in einer Kontrollgruppe von 175 Normalpersonen (44).
Auch Wann warnte in einer Studie mit Normalpersonen vor der Tendenz, eine positive Prolapsdiagnose zu häufig zu

stellen (218).

Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei hyperthyreoten Patienten und bei Normalpersonen soll daher in der vorliegenden Untersuchung überprüft werden.

1.3. ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNGSZIELE:

Anhand der vorliegenden Untersuchung sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1.3.1. - Beeinträchtigt Hyperthyreose die linksventrikuläre Funktion?

1.3.2. - Wird die linksventrikuläre Funktion dabei von der Art der Hyperthyreose, der Höhe der T3/T4-Werte, der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper, der Therapiedauer, dem Lebensalter oder der Vormedikation beeinflußt?

1.3.3. - Welche Parameter der Druck-Durchmesser-Relation ("Nachlast-unabhängige Parameter") besitzen die höchste Aussagekraft im Hinblick auf die Beurteilung der linksventrikulären Funktion?

1.3.4. - Wie häufig treten kardiovaskuläre Symptome unter Hyperthyreose auf?

1.3.5. - Welche Korrelationen bestehen zwischen anamnestischen Befunden und Ergebnissen klinischer Untersuchungen?

1.3.6. - Wie hoch ist die Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Hyperthyreose?

2. METHODE:

Die Beschreibung der Methode gliedert sich in:
- Pathophysiologische Grundlagen (2.1)
- Untersuchte Personen (2.2)
- Echokardiographische Untersuchung unter Nachlasterhöhung mit Angiotensin II (2.3)

2.1. PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN:

Die Darstellung pathophysiologischer Grundlagen erfolgt im Hinblick auf
- die Entwicklung echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (2.1.1)
- die Anwendung von Angiotensin II zur Erhöhung der linksventrikulären Nachlast (2.1.2)

2.1.1. ENTWICKLUNG ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER ZUR BEURTEILUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN FUNKTION:

Die echokardiographische Untersuchung des Herzens geht auf Versuche von Keidel zurück, der die Transmission von Ultraschallimpulsen auf der Rückseite des Thorax registrierte (120). Der entscheidende methodische Fortschritt gelang Edler und Hertz, die erstmals ein Gerät verwendeten, das nach dem Prinzip des reflektierten Ultraschalls arbeitete (73).
Die rasch zunehmende Verbreitung der Echokardiographie führte zur Entwicklung zahlreicher Parameter für die Beurteilung der Morphologie und des Funktionszustandes

des linken Ventrikels:

Echokardiographisch ermittelte Wanddicken und Durchmesser wiesen enge Korrelationen mit pathologisch-anatomisch bestimmten Massen bzw. angiokardiographisch gemessenen Volumina auf und wurden als Parameter zur Beschreibung der linksventrikulären Größenverhältnisse anerkannt (20, 65, 82, 164).
Zur Beurteilung der myokardialen Funktion wurde das Ausmaß von Abstandsänderungen herangezogen. Die systolische Durchmesserverkürzung ist als lineares Äquivalent der Austreibungsfraktion anzusehen, solange regionale Kontraktionsstörungen ausgeschlossen werden können (54, 163, 214). Eine klinisch relevante Korrelation zur Austreibungsfraktion konnte auch für den ES-Abstand nachgewiesen werden (140). Generalisierte myokardiale Funktionsstörungen können ferner durch die relative systolische Wanddicke erkannt werden (94).

Die frühen Erkenntnisse von Frank (85) über die Beziehung zwischen Druck und Volumen wurden am intakten Tiermodell weiterentwickelt und schließlich auf den Menschen übertragen (vgl. 1.1). Durch Anwendung von M-Mode-Echokardiographie und Angiokardiographie gelang es einer Vielzahl von Autoren, durch lineare Regression ermittelte Steigungswerte der Druck-Volumen- (bzw. Durchmesser-) Relation als sensitive Parameter der linksventrikulären Funktion zu bestätigen.
Als echokardiographische Parameter vorgeschlagen wurden der Steigungswert der Druck-Durchmesser-Beziehung (30, 31, 32, 34, 95, 99, 137, 141, 153, 170), der Steigungswert der Beziehung zwischen Wandspannung und Durchmesser (29, 32, 63, 137, 199) sowie zwischen Wandspannung und Durchmesserverkürzung (29).
Dabei korrigierten einige Autoren den endsystolischen Durchmesser um die Körperoberfläche (28, 42, 43, 141,

152, 199), andere maßen dem X-Achsenschnittpunkt der Druck-Durchmesser-Relation Bedeutung zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei (30, 99, 141).

Anhand der vorliegenden Untersuchung soll die Aussagekraft aller bisher vorgeschlagenen Parameter überprüft werden. Ferner soll das Konzept der Druck-Durchmesser-Relation weiterentwickelt werden, indem folgende Korrelationen zwischen Parametern der linksventrikulären Nachlast und Funktionsparametern des linken Ventrikels aufgestellt werden:

Nachlastparameter:
- systolischer arterieller Blutdruck
- systolische Wandspannung

Funktionsparameter:
- endsystolischer Durchmesser
- endsystolischer Durchmesserindex
- mittsystolischer Durchmesser
- Prä-Ejektions-Durchmesser
- ES-Abstand
- systolische Durchmesserverkürzung
- mittsystol. Durchmesserverkürzung
- relative systolische Wanddicke

Durch lineare Regression sollen die Steigungswerte und X-Achsenabschnitte von allen aufgeführten Korrelationen ermittelt und auf ihre Wertigkeit zur Beantwortung der Fragestellungen (vgl. 1.3) der vorliegenden Untersuchung überprüft werden.
Die Untersuchung der Korrelationen zwischen endsystolischen Nachlastparametern und mittsystolischem Durchmesser, Prä-Ejektions-Durchmesser, ES-Abstand bzw. relativer systolischer Wanddicke stützt sich auf die Erkenntnis, daß diese Größen ebenfalls als Maß für den myokardialen Funktionszustand anzusehen sind (94, 140, 232). Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß das Korrelieren

von endsystolischen Größen mit solchen, die zu einem anderen Zeitpunkt ermittelt wurden, vom Prinzip der endsystolischen Druck-Durchmesser-Relation abweicht und daher rein empirischer Natur ist.

2.1.2. ANWENDUNG VON ANGIOTENSIN II ZUR ERHÖHUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN NACHLAST:

Aussagen über die Myokardkontraktilität sind nur unter Berücksichtigung der Einflüsse von linksventrikulärer Vorlast und Nachlast zulässig (vgl. 1.1). Das endsystolische Verhältnis zwischen Druck und Volumen (bzw. Druck und Durchmesser) ist unabhängig von der Höhe der Vorlast.

Aufgrund der Linearität dieser Beziehung ist es möglich, durch stufenweise Erhöhung der linksventrikulären Nachlast eine Reihe von Druck-Durchmesser-Wertepaaren zu ermitteln, aus denen eine lineare Regressionsgerade errechnet werden kann. Der Steigungswert dieser Geraden ist dann nicht nur unabhängig von der Höhe der Vorlast, sondern auch unabhängig von der Höhe der Nachlast, da diese unmittelbar in den Parameter eingeht. Er ist daher als unmittelbares Maß der Myokardkontraktilität anzusehen (vgl. 1.1).
Dieser Parameter spiegelt darüber hinaus das Ausmaß der linksventrikulären Kontraktionsreserve wieder, da die durch die Nachlasterhöhung hervorgerufene Druckbelastung geeignet ist, die myokardialen Leistungsreserven zu mobilisieren.
Dabei ist es methodisch vorteilhaft, daß eine Erhöhung der linksventrikulären Nachlast vor allem die Austreibungsphase beeinträchtigt. Denn echokardiographische Messungen zur Berechnung der Kontraktilitätsparameter werden vor allem in dieser Phase des Herzzyklus vorgenommen.

Eine Möglichkeit zur Nachlasterhöhung ist die Anwendung des endogenen Oktapeptids Angiotensin II. Alle pharmakologischen Wirkungen dieses Hormons münden in einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und somit der linksventrikulären Nachlast.
Angiotensin wirkt direkt konstriktorisch auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße, eine indirekte vasokonstriktorische Wirkung resultiert sowohl aus der Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und aus präsynaptischen adrenergen Nervenendigungen als auch aus der Erhöhung des Sympathikustonus über einen Angriffspunkt im Zentralnervensystem. Das Hormon steigert ferner die Synthese von Aldosteron in der Nebennierenrinde, was zu einer vermehrten Natrium- und Wasser-Reabsorption führt (6, 80, 93).

Uneinheitliche Meinungen bestehen über die Effekte von Angiotensin II am Ventrikelmyokard:
Eine positiv inotrope Wirkung am isolierten Papillarmuskel von Katze oder Hund (62, 83, 121) steht im Gegensatz zu einer negativ inotropen Wirkung am intakten Tiermodell (70, 84, 151).
Bianco (24) und Ronan (176) vermuteten, daß sich die Gesamtwirkung von Angiotensin aus einem direkten positiv inotropen und einem indirekten negativ inotropen Effekt zusammensetzt:
Einerseits wirke Angiotensin direkt positiv inotrop auf das Ventrikelmyokard, andererseits führe die Erhöhung des Blutdrucks über den Barorezeptorenreflex zu einer Vagusreizung mit negativ inotropen Wirkung. Möglicherweise sei auch eine koronare Vasokonstriktion an dem negativ inotropen Effekt beteiligt (24, 176).

Am Menschen fanden Ahmed (2) und Bianco (24) negative, Cyran und Bolte (57) dagegen positive Veränderungen der Inotropie unter Angiotensin II:

Cyran und Bolte führten die uneinheitlichen Ergebnisse darauf zurück, daß bei den Untersuchungen in situ keine Standardisierung hinsichtlich der Zeitdauer und der Geschwindigkeit der Angiotensin-Zufuhr erfolgte. Sie fanden eine positiv inotrope Wirkung des Angiotensins bis zur zehnten Infusionsminute. Nach diesem Zeitpunkt würden sekundäre Einwirkungen des Angiotensins (Barorezeptorenreflex, koronare Minderdurchblutung) zu einer Abnahme der Kontraktilität und der Pumpfunktion des linken Ventrikels führen.
Ahmed erklärte die Unstimmigkeiten bisheriger Untersuchungen durch Unterschiede in der beobachteten Spezies (Katze, Hund, Mensch), dem myokardialen Zustand (krank, gesund), dem untersuchten Präparat (isolierter Papillarmuskel, intaktes Herz-Präparat, Herz-Lungen-Präparat) und der Angiotensin-Zufuhr (Dosierung, Dauer).

Trotz dieser Meinungsverschiedenheiten über die Wirkungen am Ventrikelmyokard wurde Angiotensin von zahlreichen Autoren erfolgreich angewandt, um Normalpersonen von Patienten mit eingeschränkter linksventrikukärer Funktion zu trennen (11, 12, 18, 25, 34, 57, 149, 150, 157, 159, 169, 178).
Die Anwendung von Angiotensin II zur Erhöhung der linksventrikulären Nachlast beruht daher auf der Annahme, daß Angiotensin entweder keine Wirkung auf die kardiale Inotropie ausübt oder aber einen Effekt besitzt, der die Unterscheidung zwischen Normalpersonen und Patienten mit verminderter Myokardkontraktilität nicht beeeinträchtigt.

2.2. UNTERSUCHTE PERSONEN:

Der Einteilung in Kollektive (2.2.1) folgt die weitere Unterteilung in Untergruppen (2.2.2):

2.2.1. KOLLEKTIVE:

Die untersuchten Personen verteilen sich auf drei gleichgroße Kollektive mit je 20 Fällen: Patienten im Stadium der Hyperthyreose, Patienten im euthyreoten Stadium nach Therapie und Normalpersonen.

PATIENTEN:
Insgesamt 36 Patienten mit manifester hyperthyreoter Symptomatik wurden untersucht. Davon mußten 16 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden:

- 3 Patienten wiesen trotz ausgeprägter Hyperthyreosesymptome nur grenzwertig erhöhte T3/T4-Werte auf.
- Bei 2 Patienten war die echokardiographische Darstellung des linken Ventrikels technisch nicht zufriedenstellend
- Eine Kontrolluntersuchung im euthyreoten Zustand war bei weiteren 5 Patienten nicht möglich
- Bei einem Patienten wurde im Ruhe-Echokardiogramm eine Aortenklappeninsuffizienz diagnostiziert
- 5 Patienten standen unter dem Einfluß negativ inotrop wirkender Pharmaka

Die verbleibenden 20 Patienten (18 Frauen, 2 Männer) waren klinisch und laborchemisch hyperthyreot und konnten im therapierten Zustand nachuntersucht werden. Als therapiert wurden Patienten angesehen, wenn sie nach Klinik und Labor einen euthyreoten Zustand erreicht hatten (Grenzwerte für T3/T4 vgl. 2.2.2.3).

Das mittlere Lebensalter des Patientenkollektivs betrug 41.4 Jahre (range=52 J., von 23 J. bis 75 J.). Bei allen Patienten war eine zufriedenstellende Registrierung des linken Ventrikels in Ruhe und unter Belastung möglich.

Zeichen der Herzinsuffizienz (Grad II, 7 Fälle) und Tachykardien (regelmäßig, anfallsweise und ohne Folge-

störung, 10 Fälle) traten ausschließlich hyperthyreosebedingt auf und verschwanden nach Therapie. Anamnestisch gaben 3 Patienten eine arterielle Hypertonie an. Nur bei einem dieser Patienten war am Untersuchungstag ein erhöhter Blutdruck (RR≥160/95 mmHg syst./diast.) feststellbar (Patient 17: 170/80), der durch Verabreichung von Nitroglycerin (Nitrolingual-Kapseln, 1.6 mg) auf 145/85 mmHg gesenkt wurde.

Bei keinem der Patienten lagen eine koronare Herzerkrankung, ein Herzklappenfehler oder andere kardiale Vorerkrankungen vor.

Unauffällig waren bei allen Patienten Auskultationsbefund, EKG und Echokardiogramm in Ruhe. In 7 Fällen fand sich im Röntgen-Thorax ein vergrößerter Herzschatten (Thorax- : Herztransversaldurchmesser < 2) ohne pulmonale Stauungszeichen. Negativ inotrop wirkende Pharmaka wurden 3 Tage zuvor abgesetzt, eine bestehende Digitalismedikation wurde nicht unterbrochen (bei den Patienten 33 und 38 sowohl vor als auch nach Therapie).

NORMALPERSONEN:
Das Normalkollektiv bestand aus 20 Probanden, die den Patienten in Lebensalter (5-Jahres-Intervall) und Geschlecht entsprachen. Auf diese Weise wurde eine hohe Übereinstimmung zwischen den Kollektiven erzielt (Durchschnittsalter Normalkollektiv 41.3 J., range=52 J., von 22 J. bis 74 J.).

Alle Probanden waren klinisch herz- und schilddrüsengesund, d.h. Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund waren unauffällig, T3/T4-Werte, EKG, Echokardiogramm und Röntgenthorax waren normal. Keiner der Probanden nahm kardial wirksame Pharmaka ein.

2.2.2. UNTERGRUPPEN:

Innerhalb der drei Kollektive wurden 6 verschiedene Untergruppen gebildet und miteinander verglichen (2.2.2.1-6):

2.2.2.1. GRUPPENEINTEILUNG NACH PATHOGENESE:

Die pathogenetische Klassifikation der 20 Patienten mit Hyperthyreose wurde gemäß den "Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie" (123) vollzogen: Hyperthyreose

- bei Immunthyreopathie (M. Basedow, andere)
- bei anderen Entzündungen (z.B. Thyreoiditis de Quervain)
- bei funktioneller Autonomie (disseminiert, uni-, multifokal)
- bei Neoplasien (Adenome, Karzinome)
- durch TSH oder TSH-ähnliche Aktivitäten (hypophysär, paraneopl.)
- im Zusammenhang mit Jodexzeß
- durch exogene Hormonzufuhr (Thyreotoxicosis factitia)

Die Diagnose wurde anamnestisch-klinisch, laborchemisch (T3, T4, TBI, TRH-Test, Mikrosomale Ak, Schilddrüsenstimulierende Ak, Thyreoglobulin-Ak) und szintigraphisch gestellt.

In 9 Fällen führten deutlich erhöhte Antikörper-Titer zur Diagnose "Hyperthyreose bei Immunthyreopathie" (8 M.Basedow, 1 Immunthyreoiditis bei exzessiv erhöhten Ak-Titern). Davon wiesen 4 Patienten Zeichen einer endokrinen Ophthalmopathie auf.
Negative Antikörperbefunde begründeten in 8 Fällen die Klassifizierung in "Hyperthyreose bei funktioneller Autonomie". In weiteren 3 Fällen wurde diese Diagnose anhand der Klinik (Knoten), der Höhe der T3/T4-Werte und dem

szintigraphischen Befund gestellt und auf die Bestimmung der Antikörper verzichtet. Diese insgesamt 11 Fälle unterteilten sich in 9 Fälle mit disseminierter und 2 mit unifokaler funktioneller Autonomie (sog. "autonomes Adenom").

Statistisch verglichen wurden Patienten bei Immunthyreopathie mit Patienten bei funktioneller Autonomie. Eine weitere Unterteilung war infolge der geringen Fallzahl nicht möglich.
Ferner sollte festgestellt werden, ob sich "Immunopathien" oder "Autonomien" von einer jeweils entsprechenden Anzahl alters- und geschlechtsgleicher Normalpersonen unterscheiden.

2.2.2.2. GRUPPENEINTEILUNG NACH TITERHÖHE DER SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHEN ANTIKÖRPER:

Das Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, gibt für Mikrosomale Ak (AM) und Thyreoglobulin-Ak (AT) einen Grenztiter von 1:100 an. Für Schilddrüsenstimulierende Ak (AS) lagen keine Titerangaben vor, sie wurden daher im positiven Falle als "mittelhoch" eingestuft.

Danach wurde folgende Einteilung getroffen:

"niedrige Ak-Titer"	=	Mikrosomale Ak (AM) $\leq$ 1:100 od.
		Thyreoglobulin-Ak (AT) $\leq$ 1:100
"mittelhohe Ak-Titer"	=	1:100 $<$ AM $<$ 1:10000 oder
		1:100 $<$ AT $<$ 1:10000 oder
		AS = positiv
"hohe Ak-Titer"	=	AM $>$ 1:10000 oder
		AT $>$ 1:1000

Durch diese Einteilung sollte herausgefunden werden, ob sich Patienten mit hohen Ak-Titern stärker von Normalper-

sonen unterscheiden als Patienten mit niedrigen.

2.2.2.3. GRUPPENEINTEILUNG NACH HÖHE DER T3/T4-WERTE:

Derzeit gelten für Normalpersonen folgende T3/T4-Grenzwerte (Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern):

- Thyroxin, gesamt (T4) : 4.7 - 10.9 (ng/0.1 ml)
- Trijodthyronin (T3) : 1.0 - 2.3 (ng/ml)
- Thyroxinbindungsindex : 0.87 - 1.42

Die Schilddrüsenhormon-Werte wurden wie folgt klassifiziert:

"niedrige T3/T4-Werte" : T3/T4-Wert bis 25% über der Norm,
also T3: 2.30 - 2.87 (ng/ml)
T4: 10.9 - 13.6 (ng/0.1 ml)

"mittelhohe T3/T4-Werte": T3/T4-Wert bis 50% über der Norm,
also T3: 2.87 - 3.45 (ng/ml)
T4: 13.6 - 16.3 (ng/0.1 ml)

"hohe T3/T4-Werte" : T3/T4-Wert über 50% der Norm,
also T3 $\geq$ 3.45 (ng/ml)
T4 $\geq$ 16.3 (ng/0.1 ml)

"kleine T3/T4-Differenz": T3 (T4)-Differenz zwischen beiden Untersuchungen kleiner als 1 (5) Einheit(en)

"mittlere T3/T4-Differ.": T3(T4)-Differenz $<$ 3 (7.5) Einh.

"große T3/T4-Differenz" : T3(T4)-Differenz $\geq$ 3 (7.5) Einh.

Unter Berücksichtigung von Höhe und Differenz der T3/T4-Werte sollten hyperthyreote Patienten in 3 Stufen mit Normalpersonen verglichen werden:

"Stufe 1" : Patienten mit mittelhohen bis hohen T3/T4-Werten sowie mit mittlerer bis großer T3/T4-Differenz

"Stufe 2" : Patienten mit hohen T3/T4-Werten sowie mit mittlerer bis großer T3/T4-Differenz.

"Stufe 3" : Patienten mit hohen T3/T4-Werten sowie mit großer T3/T4-Differenz

2.2.2.4. GRUPPENEINTEILUNG NACH LÄNGE DES ZEITINTERVALLS ZWISCHEN UNTERSUCHUNG VOR UND NACH THERAPIE:

Zur Beurteilung des Einflusses der Therapiedauer auf die linksventrikuläre Funktion sollte geprüft werden, ob sich hyperthyreote und therapierte Patienten stärker voneinander unterscheiden, wenn nur Patienten mit einem Intervall von mindestens 6 Wochen zwischen beiden Untersuchungen berücksichtigt werden.

2.2.2.5. GRUPPENEINTEILUNG NACH LEBENSALTER:

Innerhalb jedes der drei Kollektive sollten Personen, die ein höheres als das durchschnittliche Lebensalter des Kollektivs besaßen, mit denjenigen verglichen werden, die unter diesem Alter lagen.
In einem zweiten Schritt sollte der Altersunterschied verstärkt werden: "Junge" Personen ($<$35 J.) sollten mit "alten" ($>$45 J.) verglichen werden.

2.2.2.6. GRUPPENEINTEILUNG NACH VORMEDIKATION:

5 Patienten mußten wegen Einnahme von ß-Rezeptorenblockern aus der Studie ausgeschlossen werden. Ein separater statistischer Vergleich der Kollektive unter Einschluß dieser 5 Fälle sollte zeigen, ob sich Änderungen gegenüber der normalen Studie ergeben.

2.3. ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG UNTER NACHLASTERHÖHUNG MIT ANGIOTENSIN II:

Praktische Durchführung (2.3.1), Auswertung (2.3.2), und Statistik (2.3.3) werden im folgenden beschrieben:

2.3.1. PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG:

Alle Probanden und Patienten waren nach Aufklärung über Art, Nebenwirkungen und Zweck der Untersuchung mit der Durchführung einverstanden.

Während der Untersuchung lag der Patient mit leicht erhöhtem Oberkörper stabil in Rücken- bis Linksseitenlage. Der Schallkopf wurde in der Standardposition zur Darstellung des linken Ventrikels aufgesetzt (links parasternal, 2.-5. Interkostalraum, meist 3.-4.) (7). Zum Zeitpunkt der Aufzeichnung sollte der Patient in mittlerer Expirationsstellung verweilen, um das "echokardiographische Fenster" (Feld der absoluten Herzdämpfung) nicht zusätzlich durch ventiliertes Lungengewebe einzuschränken.

Ein Echokardiograph (Toshiba SS H 40 A) mit einem 2.25-MHz Transducer (1.2 cm Durchmesser) ermöglichte die simultane Aufzeichnung eines EKG. Die Registriergeschwindigkeit des Echokardiogramms betrug 50 mm/sec.

Zu Untersuchungsbeginn wurde unter Ruhe-Bedingungen ein vollständiges M-mode Echokardiogramm aufgezeichnet (Sektor-Schwenkung von Herzspitze zu Herzbasis unter Kontrolle des zweidimensionalen Bildes in der kurzen Achse). Die arterielle Blutdruckmessung erfolgte mittels Blutdruck-Manschette nach Riva-Rocci. Eine zusätzliche zwei-

dimensionale Untersuchung schloß regionale myokardiale Kontraktionsstörungen bei allen untersuchten Personen aus.

Diese Ruhe-Registrierung galt in allen folgenden Registrierungen als verbindliches Muster für Definition und Wiederauffindung der Untersuchungsebene des linken Ventrikels:
Eine optimale Transducer-Position war dann erreicht, wenn der Querschnitt des linken Ventrikels in der parasternalen kurzen Achse kreisrund erschien und der untersuchende M-Mode-Strahl zwischen den Papillarmuskeln lag. Echokardiographische Durchmesser wurden stets in der Höhe bestimmt, wo die Bewegungen der Sehnenfäden in die des vorderen und hinteren Mitralklappensegels übergehen. Dabei sollten die Mitralbewegungen in Höhe der Chordae tendineae gerade noch als zusätzliche Linien vor dem Endokard der Hinterwand erkennbar sein (13, 165). Auf diese Weise war eine standardisierte und reproduzierbare Untersuchung gewährleistet.

Im Anschluß daran erhielten alle Probanden und Patienten eine intravenöse Infusion des Vasokonstriktors Angiotensin-II (Hypertensin, Fa. Ciba, in physiologischer Kochsalzlösung auf eine Konzentration von 500 ng/ml verdünnt).
Die Infusionsrate per Perfusor betrug initial 2000 ng/min und wurde bei Ausbleiben einer angemessenen Reaktion des arteriellen Blutdrucks bis auf maximal 6000 ng/min gesteigert. Auf diese Weise erhöhte sich der systolische Blutdruck stufenweise um insgesamt etwa 30-60 mmHg und erreichte nach Infusionsende in 3-5 Minuten wieder die Ausgangsdrucke.
Durch echokardiographische Registrierungen mit simultaner Blutdruckmessung in Abständen von 1-2 min wurden sowohl die Änderung linksventrikulärer Meßgrößen als auch das

Ausmaß der Nachlasterhöhung festgehalten.

Eine Differenz zwischen niedrigstem und höchstem systolischen Blutdruck von weniger als 35 mmHg führte zum Ausschluß aus der Studie. Dadurch sollte ein Belastungsgrad gewährleistet werden, der ausreicht, um bei beeinträchtigter myokardialer Funktion die myokardialen Leistungsreserven zu mobilisieren.

Als Nebenwirkungen waren subjektive Druckgefühle im Epigastrium u./o. Halsbereich u./o. Kopf aus früheren Untersuchungen in unserer Klinik bekannt. Zur sofortigen Unterbrechung der Angiotensinwirkung wurden daher stets folgende Pharmaka bereitgehalten:

- Amylnitrit zur Inhalation (Amylum nitrosum, Dr. Thilo, Sauerlach bei München)
- Aminophyllin zur intravenösen Injektion (Euphyllin, Fa. BYK-Gulden, Konstanz)
- Atropinsulfat gegen eine eventuell mögliche Bradykardie (Drobena Arzneimittel, Berlin)
- Nitroglycerin in Kapseln gegen eine etwaige Angina pectoris (Nitrolingual, Fa. Pohl, Boskamp)

Nur bei einer aller untersuchten Personen mußte aufgrund starker Kopfschmerzen medikamentös interveniert werden (Euphyllin 0.24 g, Patient 19).

Kriterien für den vorzeitigen Abbruch der Untersuchung waren das Erreichen eines Blutdrucks von systolisch mehr als 240 oder diastolisch über 140 mmHg sowie die Angabe des Patienten, typische Angina pectoris zu spüren oder das subjektive Gefühl stärkerer Belastung erreicht zu haben.

Der methodische Untersuchungsaufbau entspricht den Erfordernissen nach einem stufenweise erhöhbaren, quantitativ genau faßbaren und standardisierbaren Belastungstest.

Als Grundvoraussetzung für eine einwandfreie echokardiographische Registrierung wird hierbei eine Erhöhung von Atemfrequenz und -minutenvolumen vermieden. Die Druckbelastung gleicht der bei Fahrradergometrie, deren Steigerung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen bleibt aus.

2.3.2. AUSWERTUNG:

Die Auswertung untergliedert sich in drei Teilbereiche:
- Echokardiographische Standardgrößen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (direkt aus dem Echokardiogramm ermittelte Meßwerte) (2.3.2.1)
- Nachlast-unabhängige Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (durch lineare Regression aus den Meßwerten abgeleitete Parameter) (2.3.2.2)
- Befunde aus Anamnese und Klinik im Hinblick auf "spezielle klinische Fragestellungen" (Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome, anamnestisch-klinische Korrelationen, Prävalenz des Mitralklappenprolaps) (2.3.2.3)

2.3.2.1. ECHOKARDIOGRAPHISCHE STANDARDGRÖßEN:

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der American Society of Echocardiography zur Standardisierung der echokardiographischen Meßtechnik (66, 67, 75, 105, 184) deutsche Version von Lange, 124) sowie eines Berichts unserer Klinik zur Auswertung und Fehldeutung echokardiographischer Befunde (13) wurden folgende Meßwerte bestimmt:

BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ:
Der Blutdruck (RRsyst, RRdiast) wurde mittels Manschette nach Riva-Rocci, die Herzfrequenz (HF) über das im Echo-

kardiogramm eingeblendete EKG bestimmt.
Zur Bestimmung der Nachlast-unabhängigen Parameter (Druck-Durchmesser-Relation) wurde der endsystolische ventrikuläre Druck durch den nichtinvasiv meßbaren systolischen arteriellen Druck ersetzt.
Dieses Vorgehen wird durch die enge Korrelation zwischen beiden Drucken gerechtfertigt (117, 170, vgl. 4.1).

GEMESSENE ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRÖßEN:
Der kleinste systolische Abstand zwischen Endokard des Septums und der linken Hinterwand ergab den endsystolischen Durchmesser des linken Ventrikels (ESD), der größte Abstand des linken Ventrikels vor Beginn der Austreibung den Prae-Ejektions-Durchmesser (PED). Diesem Durchmesser wurde gegenüber dem von der American Society of Echocardiography zum Zeitpunkt der Q-Zacke des EKG definierten Meßpunkt für den größten diastolischen Durchmesser (enddiastolischer Durchmesser, EDD) der Vorzug gegeben, da er allein aus dem Echokardiogramm erkannt werden kann und durch Abnormitäten der EKG-Ableitung nicht beeinträchtigt wird (elektrische Herzlage, Linksschenkelblock, Schrittmacher-EKG). Die Austreibungszeit (AZ) entspricht der Zeitspanne zwischen ESD und PED, der mittsystolische Durchmesser (MSD) dem Abstand zum Zeitpunkt der halben Austreibungszeit.
An Hinterwand und Septum wurden jeweils die größte in der Systole und die kleinste in der Diastole erreichte Dicke gemessen (D(LHW)s, D(IVS)s, D(LHW)d, D(IVS)d) und die gesamte Wanddicke (WD) aus der Summe der beiden systolischen Dicken berechnet. Aus den systolischen Bewegungsamplituden von Septum und Hinterwand zwischen den Meßpunkten für ESD und PED errechnete sich die Gesamtsumme der Amplituden (A(LHW)s + A(IVS)s = SA).
Die systolische Amplitude der Mitralklappe (A(MI)) war als die systolische Vorwärtsbewegung des Echos der geschlossenen Mitralklappe definiert (C-D-Amplitude).

Der "ES-Abstand" (ES) ermittelte sich aus dem minimalen Abstand zwischen dem Punkt E der Mitralbewegung (erster diastolischer Gipfel) und dem Ventrikelseptum (S).

ERRECHNETE ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRÖßEN:
Die relative systolische Durchmesserverkürzung (DV(s)) wurde aus der Verkürzung des Ventrikeldurchmessers in der gesamten Systole bestimmt ((PED-ESD):PED) und in Prozent ausgedrückt, analog ergab sich die mittsystolische Durchmesserverkürzung (DV(s/2)=(PED-MSD):PED). Aus dem Verhältnis von Wanddicke zu endsystolischem Durchmesser resultierte die relative systolische Wanddicke (WD/ESD) als Dezimalzahl.
Die endsystolische Wandspannung (WS(s)) wurde als "meridionale" Wandspannung nach der Formel von Mirsky (143) berechnet, die angiographisch von Brodie (36) bestätigt wurde (vgl. 4.1):

WS(s)= RRsyst*ESD*1.35 / D(LHW)s * (1+D(LHW)s/ESD) * 4
(WS(s) in g/qcm, RRsyst in mmHg, ESD und D(LHW)s in mm, 1.35 ist der Faktor zur Umwandlung des RRsyst von mmHg in g/qcm)

Für jede untersuchte Person wurde die Körperoberfläche (BSA=0.007184*Gewicht**0.425*Größe**0.725) ermittelt und der endsystolische Durchmesserindex bestimmt (ESD/BSA).

2.3.2.2. NACHLAST-UNABHÄNGIGE PARAMETER:

Die theoretischen Überlegungen zum Konzept der Druck-Durchmesser-Relation und dessen Weiterentwicklung zur Korrelation zwischen Parametern der linksventrikulären Nachlast und Funktionsparametern des linken Ventrikels sind bereits in 2.1.1 dargelegt.

Folgende Meßwerte wurden miteinander korreliert und deren Korrelationskoeffizient sowie die Steigung und der X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden bestimmt:

- Systolischer arterieller Blutdruck vs. endsystolischen Durchmesser
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. endsystolischen Durchmesserindex
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. mittsystolischen Durchmesser
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. Prae-Ejektions-Durchmesser
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. ES-Abstand
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. systolische Durchmesserverkürzung
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. mittsystolische Durchmesserverkürzung
- Systolischer arterieller Blutdruck vs. relative systolische Wanddicke
- systolische Wandspannung vs. systolische Durchmesserverkürzung
- systolische Wandspannung vs. mittsystolische Durchmesserverkürzung
- systolische Wandspannung vs. relative systolische Wanddicke

Für die Regressionsgeraden ergeben sich positive und negative Steigungen. Im Text wird jedoch stets der absolute Wert (ohne Vorzeichen) interpretiert, d.h. ein Steigungswert von -6 ist "höher" als ein Wert von -2 (entsprechend einer "steileren" Steigung).
Der X-Achsenschnittpunkt ist stets für X=0 berechnet, auch wenn in Abbildungen infolge eines engeren Wertebereiches die X-Achse von der Regressionsgeraden gelegentlich in Höhe von X>0 geschnitten wird.

2.3.2.3. BEFUNDE AUS ANAMNESE UND KLINIK:

Aus der Gesamtheit aller anamnestisch und klinisch erhobenen Befunde wurden einige im Hinblick auf "spezielle klinische Fragestellungen" näher untersucht.
Tabelle 2.1 führt die Befunde auf, deren absolute Haüfigkeit bei den verschiedenen Kollektiven und Untergruppen festgestellt wurde:

Tabelle 2.1:

ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG:
- Hyperthyreosesymptomatik (keine, gering, ausgeprägt)
- Herzinsuffizienz (nein, NYHA Grad I, II, III, IV); Orthopnoe (nein,ja); Kardiale Ödeme (nein,ja)
- Arrhythmien, Klasse (keine, unregelmäßige Tachykardien, regelmäßige Tachykardien, Bradykardien)
- Arrhythmien, Form (keine, anfallsweise ohne Folgestörung, anfallsweise mit Folgestörung, permanent)
- Angina pectoris (nein,ja); Atypischer Herzschmerz (nein,ja)
- Andere kardiale Vorerkrankungen (nein,ja); Arterieller Hypertonus (nein, ja)
- Muskelschwäche (keine, gering, ausgeprägt)
- Auskultationsbefund (unauffällig, normabweichend); Herzspitzenstoß (unauffällig, normabweichend)
- Struma (nein, Grad 0, I, II, III); Knoten (nicht tastbar,tastbar); Schwirren (nicht tastbar,tastbar)
- Endokrine Ophthalmopathie (nein, ja: Protrusio bulbi-Lidödem-Augenmuskelparesen)

SONSTIGE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE:
LABOR
- Mikrosomale Antikörper (negativ, niedrige Titer, mittelhohe Titer, hohe Titer)
- Schilddrüsenstimulierende Antikörper (Einteilung wie s.o.)
- Thyreoglobulin-Antikörper (Einteilung wie s.o.)

EKG
- Lagetyp (überdrehter Linkstyp, Linkstyp, Indifferenztyp, Steiltyp, Rechtstyp)

RÖNTGEN-THORAX
- Thoraxform (normal, leptosom, pyknisch, Flachthorax, Trichterbrust, Emphysemthorax)
- Thorax- :Herztransversaldurchmesser (Quotient > 2, Quotient < 2)

ECHOKARDIOGRAMM
- Mitralklappenprolaps (nicht vorhanden, spätsystolisch, holosystolisch, Prolapsverdacht)
- Prolaps incl. Prolapsverdacht (nein, ja: vor Belastung - bei Belastung - nach Belastung)
- Beschwerden bei Belastung (nein, ja: Druckgefühl im Hals - Druckgefühl im Thorax - Druckgefühl im Abdomen - Kopfschmerz - vorzeitig erzwungener Abbruch - Medikamentöse Intervention infolge der Beschwerden - Fortbestehen der Beschwerden nach Erholung)

- Extrasystolie: SVES, VES, Salven (jeweils: keine, bereits in Ruhe, erst bei Belastung)
- maximale Angiotensin-Dosis (2000,3000,4000,5000,6000 ng/min)

Das Stichwort "Hyperthyreosesymptomatik" umfaßte klassische Symptome wie psychomotorische Unruhe, Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust und Durchfälle. Die Klassifizierung der Herzinsuffizienz erfolgte nach den Empfehlungen der New York Heart Association (145). Folgende Einteilung beurteilte eine Vergrößerung der Schilddrüse (217):

- Struma Grad 0 : Schilddrüse nicht tastbar oder sichtbar, aber szintigraphisch bereits vergrößert
- Struma Grad I : Schilddrüse fühlbar vergrößert, sichtbar aber erst bei Reklination des Kopfes
- Struma Grad II : Schilddrüse sichtbar vergrößert
- Struma Grad III : Verdrängung von Nachbarorganen u./o. retrosternaler Anteil

Die Klassifizierung der Titer schilddrüsenspezifischer Antikörper ist bereits in Abschnitt 2.2.2.2 beschrieben. Vom äußeren Aspekt wurde die Einteilung in eine normale, leptosome oder pyknische Thoraxform abgeleitet. Ein faßförmiger, stark gewölbter Thorax mit großer unterer Brustapertur, eher horizontal stehenden Rippen und großem infrasternalen Winkel wurde als pyknisch bezeichnet; ein flacher, schmaler, langer Thorax mit steil abfallenden Rippen, enger unterer Brustapertur und kleinem infrasternalen Winkel galt als leptosom. Flachthorax, Trichterbrust bzw. Emphysemthorax wurden im seitlichen bzw. ap-Röntgenbild beurteilt.
Die Diagnose "Mitralklappenprolaps" wurde unter gleichzeitiger Anwendung von M-Mode- und 2-D-Echokardiographie gestellt.

2.3.3. STATISTIK:

Sämtliche Daten einer untersuchten Person wurden jeweils in einem EDV-Erhebungsbogen erfaßt, der eigens für diese Studie entworfen worden war.

Alle statistischen Berechnungen und Abbildungen wurden auf einer Anlage des Leibniz-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit Hilfe statistischer und graphischer Programmpakete durchgeführt (Rechenanlage Fa. Control Data, Betriebssystem NOS; Statistik: "SPSS", 19, 22, 112; Graphik: "CHARTS", 227).

Der Zusammenhang zwischen einzelnen Meßwerten wurde durch einfache lineare Regression ermittelt (Korrelationskoeffizient, Regressionsgerade mit Steigung und x-Achsenabschnitt). Alle Meßwerte und errechneten Parameter sind im Text sowie in den Abbildungen stets als Mittelwert plus/minus einer Standardabweichung angegeben.

Die statistische Signifikanz von Unterschieden zwischen hyperthyreoten und therapierten Patienten wurde mit dem T-Test für gepaarte Stichproben geprüft, der T-Test für ungepaarte Stichproben wurde bei Vergleichen zwischen Patienten und Normalpersonen oder zwischen zwei Untergruppen angewandt. Ein Signifikanzniveau von $P<0.05$ galt als statistisch signifikant, ein Niveau von $P<0.001$ als hochsignifikant (102).
Allen Tests lagen jeweils gleichgroße und innerhalb von 5-Jahresintervallen alters- und geschlechtsgleiche Gruppen zugrunde (vgl. 2.2.1). Eine angenäherte Normalverteilung der Meßwerte als Vorbedingung zur Anwendung der T-Tests war gegeben. Alle miteinander getesteten Gruppen wurden auf Homogenität der Varianzen ihrer Meßwerte geprüft. War die Varianzhomogenitätsannahme verletzt, wurde ein T-Test für heterogene Varianzen berechnet.

3. ERGEBNISSE:

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in drei Abschnitten:

- (3.1) Analyse echokardiographischer Standardgrößen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion (endsystol. Durchmesser, systol. Durchmesserverkürzung, ES-Abstand)
- (3.2) Analyse der Nachlast-unabhängigen Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion: Dazu gehören die Steigungen und X-Achsenschnittpunkte der linearen Regressionsgeraden, die aus dem Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Nachlast und Standardgrößen des linken Ventrikels resultieren.
- (3.3) Analyse der anamnestischen und klinischen Befunde im Hinblick auf "spezielle klinische Fragestellungen" (Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome unter Hyperthyreose, anamnestisch-klinische Korrelationen, Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Hyperthyreose).

3.1. ANALYSE ECHOKARDIOGRAPHISCHER STANDARDGRÖßEN:

In diesem Abschnitt werden die direkt aus dem Echokardiogramm ermittelten Meßwerte vergleichend betrachtet:
Zu Beginn steht der Vergleich verschiedener Belastungsstufen (vor, unter maximaler, nach Belastung) (3.1.1).
Es folgt der Vergleich der drei Kollektive (Normalpersonen, Patienten vor und Patienten nach Therapie) (3.1.2).
Dieser wird durch den Vergleich verschiedener Untergruppen ergänzt (Gruppeneinteilung nach Pathogenese, Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper, Höhe der T3/T4-Werte, Länge der Intervalls zwischen beiden Untersuchungen, Alter, Vormedikation) (3.1.3).
Tabelle 3.1 zeigt alle Meßwerte als Mittelwerte mit Standardabweichung für die drei Kollektive:

Tabelle 3.1.

Meßwerte als Mittelwert mit Standardabweichung (in Klammern)
-jeweils vor, unter maximaler und nach Belastung -
bei Normalpersonen und bei Patienten vor und nach Therapie.

Meßwerte	Normalpersonen			Pat. vor Therapie			Pat. nach Therapie		
	vor	max.	nach	vor	max.	nach	vor	max.	nach
RRsyst.	120	181	116	123	172	116	123	175	115
(mm Hg).	(15.2)	(11.1)	(23.1)	(15.7)	(23.3)	(18.5)	(20.8)	(26.5)	(20.5)
RRdiast.	73.7	108	73.0	66.2	96.2	63.2	70.0	102	65.7
(mm Hg)	(9.1)	(10.1)	(12.6)	(14.3)	(12.7)	(13.0)	(13.6)	(14.4)	(12.8)
HF	76.1	62.4	74.5	94.3	82.2	95.5	74.1	66.7	78.5
(P/min)	(14.3)	(17.2)	(16.1)	(15.1)	(17.0)	(14.6)	(10.1)	(10.0)	(10.8)
AZ	0.28	0.33	0.27	0.25	0.29	0.26	0.29	0.32	0.29
(sec)	(0.02)	(0.04)	(0.03)	(0.03)	(0.05)	(0.04)	(0.04)	(0.04)	(0.03)
PED	48.2	51.6	49.4	49.6	51.1	49.8	48.8	50.8	49.7
(mm)	(4.17)	(4.59)	(4.31)	(5.35)	(4.94)	(5.20)	(6.12)	(5.99)	(5.47)
MSD	39.2	44.1	40.8	38.2	42.8	39.2	38.5	43.1	39.7
(mm)	(3.99)	(4.19)	(3.73)	(6.15)	(4.75)	(5.35)	(5.69)	(5.56)	(5.24)
ESD	30.0	36.8	31.6	29.8	36.0	30.2	29.2	36.4	31.2
(mm)	(3.61)	(3.39)	(3.54)	(5.48)	(5.81)	(5.70)	(5.40)	(5.39)	(5.07)
D(LHW)s	15.0	12.8	14.6	14.9	12.7	14.9	14.8	12.2	14.5
(mm)	(2.36)	(1.60)	(2.30)	(2.36)	(2.22)	(2.18)	(2.47)	(1.80)	(2.16)
D(LHW)d	8.65	7.95	8.20	8.60	7.50	8.25	8.35	7.65	8.05
(mm)	(1.69)	(1.70)	(1.54)	(1.84)	(1.31)	(1.71)	(1.95)	(1.38)	(1.43)
D(IVS)s	12.3	10.9	12.2	12.4	11.2	12.5	12.2	11.0	12.1
(mm)	(2.13)	(2.16)	(2.33)	(2.41)	(2.23)	(2.18)	(1.88)	(2.06)	(1.77)
D(IVS)d	9.35	8.65	9.20	9.25	8.75	9.30	8.80	8.65	9.40
(mm)	(2.20)	(1.56)	(1.90)	(1.83)	(1.29)	(1.45)	(1.43)	(1.04)	(1.66)

Tabelle 3.1. (Fortsetzung)

Meßwerte als Mittelwert mit Standardabweichung (in Klammern) -jeweils vor, unter maximaler und nach Belastung - bei Normalpersonen und bei Patienten vor und nach Therapie.

Meßwerte	Normalpersonen vor	Normalpersonen max.	Normalpersonen nach	Pat. vor Therapie vor	Pat. vor Therapie max.	Pat. vor Therapie nach	Pat. nach Therapie vor	Pat. nach Therapie max.	Pat. nach Therapie nach
WD (mm)	27.3 (4.01)	23.6 (3.66)	26.8 (4.19)	27.3 (4.23)	23.9 (3.79)	27.4 (3.66)	27.0 (3.47)	23.3 (2.92)	26.6 (3.25)
A(LHW)s (mm)	11.5 (1.90)	9.10 (1.55)	11.1 (2.12)	12.4 (2.43)	9.80 (2.33)	12.1 (2.19)	12.4 (2.56)	9.15 (2.47)	11.9 (2.50)
A(IVS)s (mm)	7.45 (1.84)	6.45 (1.90)	7.35 (2.13)	8.00 (2.07)	6.00 (2.27)	7.70 (2.15)	7.45 (1.63)	5.85 (1.53)	7.40 (1.90)
SA (mm)	18.9 (2.72)	15.5 (2.62)	18.4 (3.44)	20.4 (3.60)	15.8 (3.84)	19.8 (3.48)	19.9 (3.56)	15.0 (3.49)	19.3 (3.71)
A(MI) (mm)	5.33 (1.71)	3.73 (1.10)	5.21 (1.42)	5.52 (2.26)	4.05 (2.07)	5.80 (2.42)	5.88 (2.42)	3.73 (1.75)	5.06 (2.15)
ES (mm)	2.00 (1.60)	5.00 (1.76)	2.21 (1.90)	2.47 (2.50)	5.45 (3.36)	2.42 (2.63)	2.45 (2.28)	5.52 (3.09)	3.00 (2.22)
DV(s) (%)	37.7 (4.54)	28.4 (3.78)	35.6 (5.45)	40.3 (6.89)	29.6 (7.03)	39.4 (7.39)	40.3 (6.07)	28.4 (5.90)	37.3 (6.53)
DV(s/2) (%)	18.6 (2.73)	14.6 (2.91)	17.9 (4.14)	21.9 (5.07)	16.3 (4.95)	21.3 (4.31)	21.1 (4.25)	15.2 (3.42)	20.2 (4.51)
WD/ESD	0.91 (0.16)	0.65 (0.11)	0.84 (0.16)	0.95 (0.28)	0.68 (0.19)	0.92 (0.23)	0.95 (0.28)	0.65 (0.15)	0.88 (0.23)
WS(s) (g/qcm)	56.1 (16.1)	132 (23.9)	59.9 (20.0)	58.3 (24.5)	127 (47.1)	55.0 (22.3)	56.6 (24.1)	135 (45.9)	58.8 (22.2)
ESD/BSA (mm/qm)	15.2 (1.88)	18.8 (1.82)	16.0 (1.84)	15.3 (2.92)	18.5 (3.00)	15.5 (2.94)	14.9 (2.85)	18.6 (3.10)	16.1 (2.96)

3.1.1. VERGLEICH DER BELASTUNGSSTUFEN:

Die Meßwerte vor und die Meßwerte nach Belastung unterscheiden sich jeweils hochsignifikant ($p<0.001$) von denen unter maximaler Belastung - sowohl bei dem Gesamtkollektiv als auch bei jedem einzelnem der drei Kollektive. Dies gilt für alle untersuchten Meßgrößen.

Beim Vergleich der Meßwerte vor Belastung mit denen nach Belastung finden sich hochsignifikante Unterschiede ($p<0.001$) bei den linksventrikulären Durchmessern, dem ES-Abstand und den relativen Bezugsgrößen (systol. Durchmesserverkürzung, relative systolische Wanddicke).
Auffällig ist ein "Nachhinken" (8) der Meßgrößen des linken Ventrikels im Stadium der Erholung, d.h. Durchmesser und ES-Abstand (bzw. relative Bezugsgrößen) bleiben über (bzw. unter) den Ausgangswerten, obwohl der Blutdruck nach Erholung niedrigere Werte erreicht (vgl. Tabelle 3.1). Dieses "Nachhinken" findet sich bei allen drei Kollektiven im gleichen Maße.

Die Nachlasterhöhung mit Angiotensin führt also zu einem myokardialen Belastungszustand, der sich deutlich vom Ausgangszustand unterscheidet. Sie liefert daher eine wertvolle Ergänzung zur Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels.
Die Blutdruckdifferenz ist zwischen Ausgangszustand und maximaler Belastung niedriger als zwischen maximaler Belastung und Erholungszustand. Wegen des oben beschriebenen "Nachhinkens" erscheint jedoch der Vergleich zwischen maximaler Belastung und Erholung weniger sinnvoll.
Die folgenden Abschnitte beschränken sich daher auf den Vergleich zwischen Ruhe- und Belastungszustand.

3.1.2. VERGLEICH DER KOLLEKTIVE:

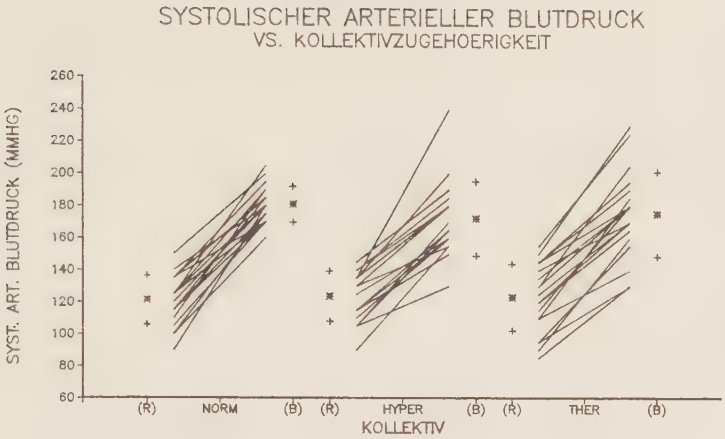
3.1.2.1. BLUTDRUCK, HERZFREQUENZ UND AUSTREIBUNGSZEIT:

Die durchschnittliche systolische Blutdrucksteigerung (Abb. 3.1) betrug bei Normalpersonen 61 mmHg (50.8%), bei Patienten vor Therapie 49 mmHg (39.8%) und bei Patienten nach Therapie 52 mmHg (42.2%). Die geringsten Steigerungen fanden sich bei den Patienten 22 und 35 mit 25 mmHg sowie bei den Patienten 49 und 53 mit 30 mmHg. Bei diesen Patienten lag jedoch der Blutdruck nach Erholung deutlich unter dem Wert vor Belastung, so daß in allen Fällen die geforderte Mindestdifferenz von 35 mmHg überschritten wurde. Diastolisch erhöhte sich der Blutdruck bei den drei Kollektiven um 34,33 und 32 mmHg (46,45 und 45%).

Systolisch bestand zu keiner Belastungsstufe ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven. Die drei Kollektive waren somit bei gleichem Blutdruck in Ruhe und Erholung einer vergleichbaren Blutdrucksteigerung unterworfen, die einer statistisch gleichen afterload-Erhöhung entspricht.

Diastolisch wiesen hyperthyreote Patienten bei allen Belastungsstufen den niedrigsten Blutdruck auf ($p<0.05$). Dieser Befund entspricht dem klinischen Bild einer erhöhten Blutdruckamplitude bei Hyperthyreosen.

Die Herzfrequenz (Abb.3.2) verringerte sich unter maximaler Belastung bei Normalpersonen von 76+-14 auf 62+-17, bei Patienten v.T. von 94+-15 auf 82+-17, bei Patienten n.T. von 74+-10 auf 66+-10 Schläge/min. Dem durchschnittlichen Abfall der Herzfrequenz um etwa 10 Schläge/min steht bei 9 untersuchten Personen ein leichter Anstieg gegenüber, wobei diese Ausnahmen gleichmäßig über alle Kollektive verteilt sind. Die Änderungen der Austrei-



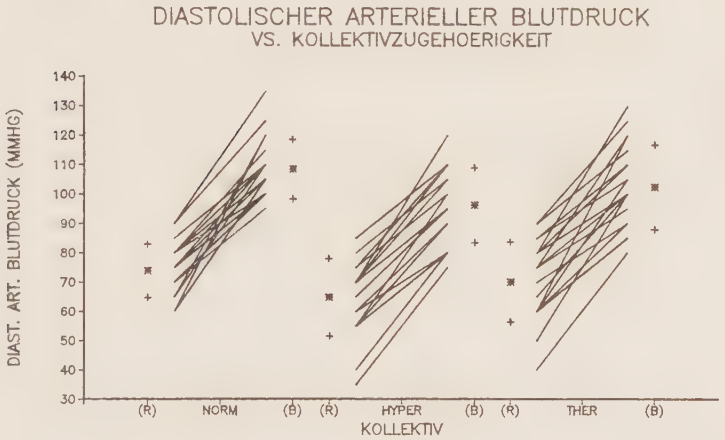
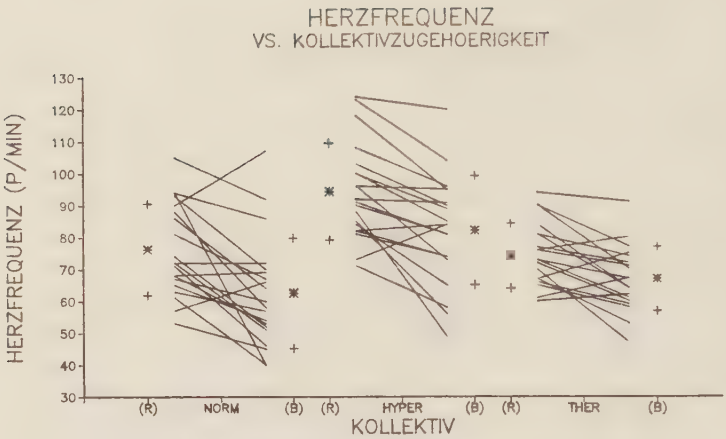


Abb. 3.1: Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck in Ruhe (R) und während Belastung (B) bei Normalpersonen (NORM), Patienten im Stadium der Hyperthyreose (HYPER) und Patienten nach Therapie (THER).

Auf der Ordinate ist die Höhe des jeweiligen Meßwertes, auf der Abszisse das dazugehörige Kollektiv dargestellt.
Die Meßwerte sind als Mittelwert (Stern) plus/minus einer Standardabweichung (Kreuze) angegeben. Zusätzlich sind die einzelnen Wertepaare aller untersuchten Personen eingezeichnet. Ruhe- und Belastungswert einer einzelnen Person sind durch gerade Linien miteinander verbunden.

Alle drei Kollektive wiesen in Ruhe und unter Belastung einen vergleichbaren systolischen arteriellen Blutdruck auf (p=NS). Diastolisch war der Blutdruck bei hyperthyreoten Patienten zu jedem Belastungszeitpunkt am niedrigsten ($p<0.05$).



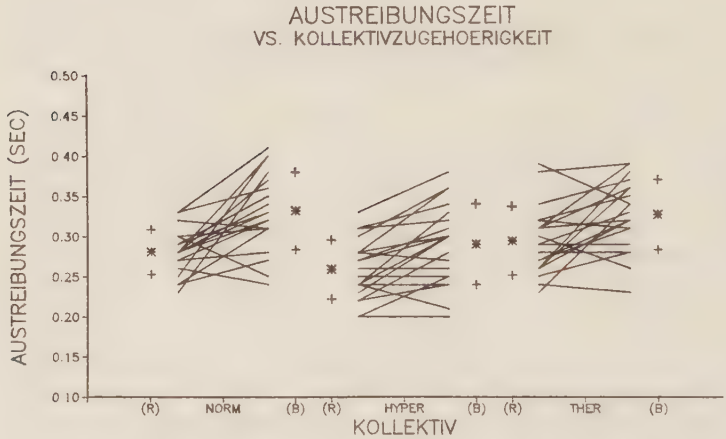


Abb. 3.2: Herzfrequenz und Austreibungszeit in Ruhe (R) und während Belastung (B) bei Normalpersonen (NORM), Patienten im Stadium der Hyperthyreose (HYPER) und Patienten nach Therapie (THER). (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.1.).

Die durchschnittliche Herzfrequenzabnahme unter Belastung um etwa 10 Schläge/min war bei allen Kollektiven gleichermaßen ausgeprägt.
Hyperthyreote Patienten hatten zu jedem Belastungszeitpunkt eine höhere Herzfrequenz ($p<0.001$) bzw. niedrigere Austreibungszeit ($p<0.05$) als Patienten nach Therapie oder Normalpersonen.

bungszeit (Abb.3.2) verhalten sich exakt reziprok zu denen der Herzfrequenz.

Patienten v.T. hatten zu jedem Belastungszeitpunkt eine höhere Herzfrequenz ($p<0.001$) bzw. niedrigere Austreibungszeit ($p<0.05$) als Patienten n.T. oder Normalpersonen.

3.1.2.2. GEMESSENE ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRÖßEN:

Ventrikeldurchmesser (PED,MSD,ESD), Wanddicken (LHW und IVS jeweils syst. u. diast., Summe LHW+IVS syst.), Bewegungsamplituden (LHW, IVS, LHW+IVS, Mitralis) und ES-Abstand wiesen zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Normalpersonen und Patienten v.T. oder zwischen Patienten v.T. und Patienten n.T. auf.

Die Mittelwerte der einzelnen Kollektive sind in Tabelle 3.1 (s.v.) vollständig aufgelistet. Da Unterschiede zwischen den Kollektiven nicht vorhanden waren, wurde die graphische Darstellung auf die wichtigsten Meßgrößen des linken Ventrikels beschränkt:
Der endsystolische Durchmesser (Abb.3.3) vergrößerte sich unter Belastung bei den drei Kollektiven im Mittel um 6.7 mm (NP von 30.0+-3.61 auf 36.8+-3.39, PVT von 29.8+-5.48 auf 36.0+-5.81, PNT von 29.2+-5.4 auf 36.4+-5.4 mm). Bei annähernd gleichen Mittelwerten weist die Verteilung der Einzelwerte bei Normalpersonen eine geringere Streuung (range=12/13 mm in Ruhe/bei Belastung) auf als die bei Patienten v.T. (range=20/21 mm in Ruhe/bei Belastung), die Streuung bei Patienten v.T. und Patienten n.T. ist identisch. Demzufolge findet sich bei Normalpersonen die kleinste Standardabweichung.

Präejektions- bzw. Mittsystolischer Durchmesser (Abb.3.3 bzw. Abb.3.4)) erweitern sich unter Belastung um durch-

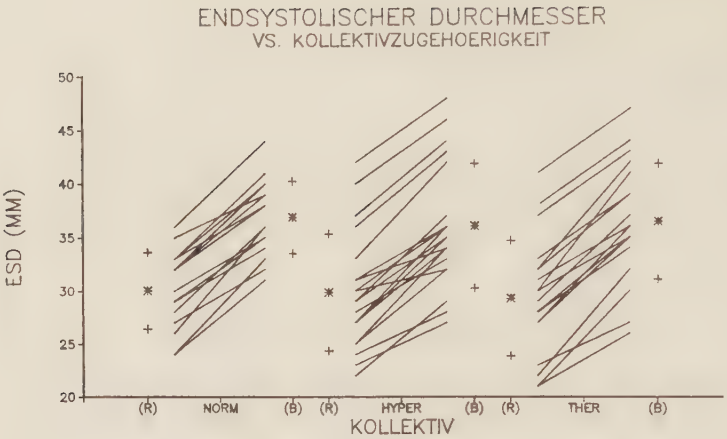
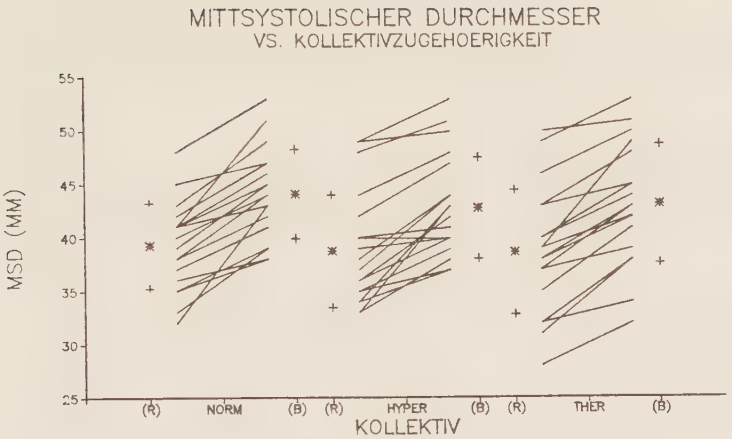


Abb. 3.3: Endsystolischer Durchmesser und Prä-Ejektions-Durchmesser in Ruhe (R) und während Belastung (B) bei Normalpersonen (NORM), Patienten im Stadium der Hyperthyreose (HYPER) und Patienten nach Therapie (THER). (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.1).

Prä-Ejektions- und endsystolischer Durchmesser nahmen unter Belastung um durchschnittlich 2.3 bzw. 6.7 mm zu und zeigten keine Unterschiede zwischen den Kollektiven (p=NS).
Die Einzelwerte zeigten bei Normalpersonen die geringste Streuung.



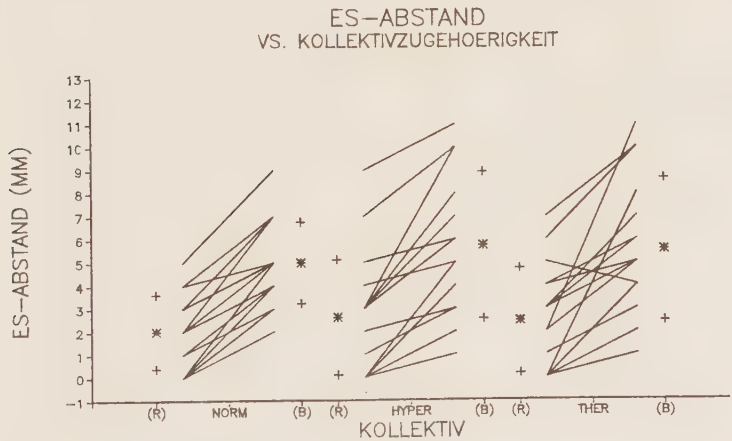


Abb. 3.4: Mittsystolischer Durchmesser und ES-Abstand in Ruhe (R) und während Belastung (B) bei Normalpersonen (NORM), Patienten im Stadium der Hyperthyreose (HYPER) und Patienten nach Therapie (THER). (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.1).

Mittsystolischer Durchmesser und ES-Abstand vergrößerten sich unter Belastung um durchschnittlich 4.6 bzw. 3.0 mm. Unterschiede zwischen den Kollektiven waren nicht nachweisbar (p=NS).

schnittlich 2.3 bzw. 4.6 mm und zeigen keine Unterschiede zwischen den Kollektiven.

Der ES-Abstand (Abb.3.4) liegt mit 2.0+-1.6 mm in Ruhe und 5.0+-1.7 mm unter Belastung bei Normalpersonen geringfügig aber nicht signifikant niedriger als bei Patienten v.T. (2.5+-2.5 mm und 5.5+-3.4 mm) und bei Patienten n.T. (2.5+-2.3 mm und 5.5+-3.0 mm). Erneut zeigt die Verteilung der Einzelwerte bei Normalpersonen die geringste Streuung.

3.1.2.3. ERRECHNETE ECHOKARDIOGRAPHISCHE GRÖßEN:

Die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (Abb. 3.5) fällt unter Belastung bei Normalpersonen um 9.3 Prozentpunkte (Ruhewert 37.7+-4.5 / Belastungswert 28.4+-3.7 %), bei Patienten v.T. um 10.7 Punkte (40.3+-6.8/ 29.6+-7.0 %) und bei Patienten n.T. um 11.9 Punkte (40.3+-6.0/28.4+-5.9 %).
Patienten vor und nach Therapie weisen also ein geringfügig erhöhtes Ausgangsniveau (p=NS) auf, das unter Belastung auf das Niveau der Normalpersonen abfällt. Die Differenz zwischen Ruhe- und Belastungswert ist bei Patienten vor und nach Therapie geringfügig größer (p=NS) als bei Normalpersonen. In Abbildung 3.5 wird dies durch den stärkeren Abfall der Verbindungslinien zwischen Ruhe- und Belastungswert bei Patienten (vor und nach Therapie) verdeutlicht. Ob diesem geringfügigen Unterschied Bedeutung zukommt, wird die Analyse der Korrelation von systolischem Blutdruck vs. systolische Durchmesserverkürzung zeigen, in der alle gewonnenen Meßwerte berücksichtigt sind (vgl. 3.2.2.6).

Die Bestimmung der mittsystolischen Durchmesserverkürzung erbrachte gegenüber der endsystolischen (s.o.) keine

schärfere Diskriminierung. Die Veränderungen dieser Meßgröße sowie ihre Unterschiede zwischen den Kollektiven entsprechen dem oben gesagten.

Die relative systolische Wanddicke (WD/ESD, Abb.3.5) nahm im Mittel um 0.28 ab. Zwischen den Kollektiven ergaben sich keine Unterschiede.

Die Berechnung des endsystolischen Durchmesserindexes (Abb.3.6) zur Berücksichtigung von Körpergröße und Körpergewicht ermöglichte keine bessere Unterscheidung der Kollektive als durch den endsystolischen Durchmesser allein. Die Meßwerte stiegen durchschnittlich um 3.5 mm, Unterschiede zwischen den Kollektiven waren nicht gegeben.

Das Verhalten der endsystolischen Wandspannung (Abb.3.6) entspricht dem des systol. arter. Blutdrucks (Abb.3.1). Zu jedem Belastungszeitpunkt wird eine der jeweiligen Nachlast entsprechende Wandspannung aufgebaut, die sich zwischen den Kollektiven nicht unterscheidet.

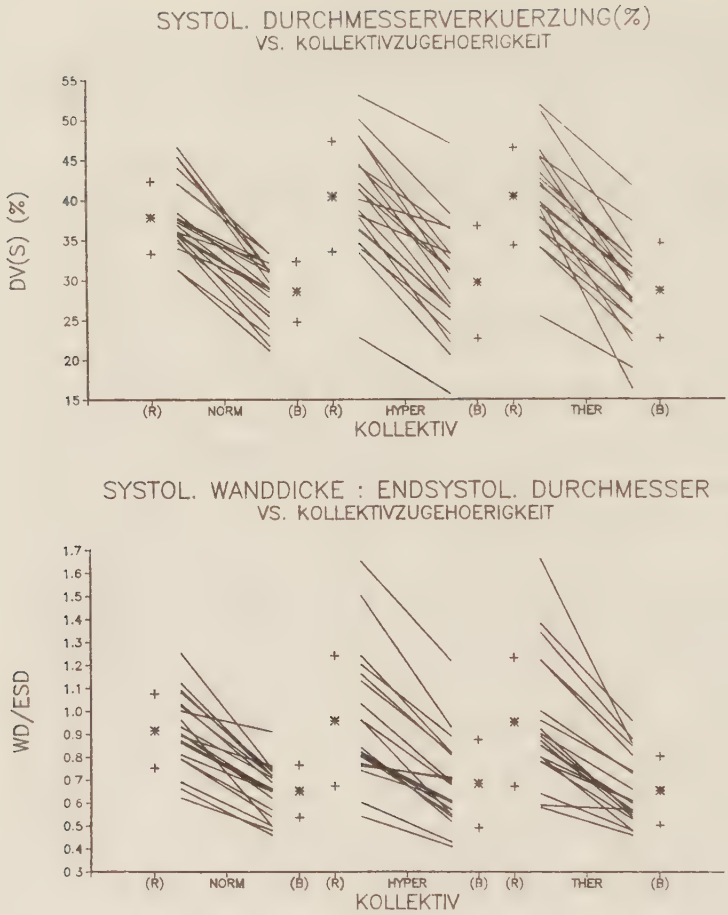


Abb. 3.5: Systolische Durchmesserverkürzung und relative systolische Wanddicke in Ruhe (R) und während Belastung (B) bei Normalpersonen (NORM), Patienten im Stadium der Hyperthyreose (HYPER) und Patienten nach Therapie (THER). (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.1).

Die systolische Durchmesserverkürzung verringerte sich unter Belastung bei Normalpersonen um 9.3, bei Patienten im Stadium der Hyperthyreose um 10.7 und bei Patienten nach Therapie um 11.9 Prozentpunkte. Patienten wiesen ein geringfügig erhöhtes Ausgangsniveau auf (p=NS), das unter Belastung auf das Niveau von Normalpersonen abfiel. Dies wird in der Abbildung durch den stärkeren Abfall der Verbindungslinien zwischen Ruhe- und Belastungswert bei Patienten (vor und nach Therapie) verdeutlicht. Die relative systolische Wanddicke zeigte keine Unterschiede zwischen den Kollektiven.

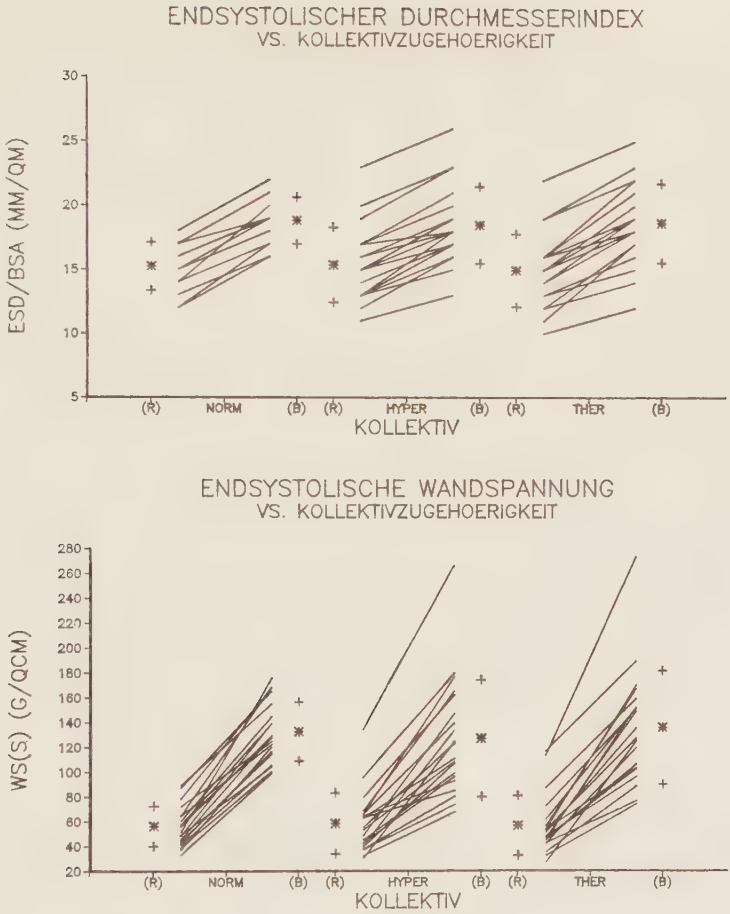


Abb. 3.6: Endsystolischer Durchmesserindex und endsystolische Wandspannung in Ruhe (R) und während Belastung (B) bei Normalpersonen (NORM), Patienten im Stadium der Hyperthyreose (HYPER) und Patienten nach Therapie (THER). (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.1).

Beide Meßgrößen lassen keine Unterschiede zwischen den Kollektiven erkennen. Das Verhalten des endsystolischen Durchmessserindex entspricht dem des endsystolischen Durchmessers (Abb. 3.3), die Änderungen der Wandspannung gleichen denen des systolischen arteriellen Blutdrucks (Abb. 3.1).

3.1.3. VERGLEICH DER UNTERGRUPPEN:

3.1.3.1. GRUPPENEINTEILUNG NACH PATHOGENESE:

Folgende Gruppen wurden miteinander verglichen:
- Patienten mit Immunopathie (9 Fälle) vs. Patienten mit Autonomie (11 Fälle)
- Patienten mit Immunopathie vs. Normalpersonen
- Patienten mit Autonomie vs. Normalpersonen

Alle drei Vergleiche wurden jeweils bei Patienten vor und bei Patienten nach Therapie vorgenommen.

PATIENTEN VOR THERAPIE:

Der systolische arterielle Blutdruck liegt bei Patienten mit Autonomie bereits in Ruhe um 20.5 mmHg höher ($p<0.01$) als bei Patienten mit Immunopathie. Unter Belastung vergrößert sich diese Differenz nur geringfügig auf 24.3 mmHg ($p<0.01$). Die Ursache dürfte in beiden Fällen im höheren Durchschnittsalter der Autonomien (46.1 gegenüber 35.7 Jahren bei Immunopathien) zu suchen sein. Beide Gruppen unterscheiden sich jeweils nicht von Normalpersonen.

In Herzfrequenz und Austreibungszeit gleichen sich Autonomien und Immunopathien (p=NS), gegenüber Normalpersonen findet sich daher jeweils eine erhöhte Herzfrequenz zusammen mit einer kürzeren Austreibungszeit ($p<0.01$, s.3.1.2.1.).

Bei den gemessenen Werten ergibt sich zu jedem Belastungszeitpunkt eine höhere systolische Wanddicke (LHW+IVS) der Autonomien gegenüber Immunopathien (Ruhewerte: Auton. 29.5+-4.2 ,Immun. 24.5+-2.2 mm ; Belastungswerte: Auton. 25.4+-4.0 ,Immun. 23.6+-3.6 mm , $p<0.01$)). Dem entspricht bei den errechneten Werten eine erhöhte ($p<0.01$) relative systolische Wanddicke (WD:ESD). Der Vergleich mit Normalpersonen blieb jeweils ohne nen-

nenswertes Ergebnis (p=NS).
Obwohl signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nicht nachzuweisen sind, läßt sich bei Patienten mit Autonomie eine tendenziell stärkere Abnahme der systolischen Durchmesserverkürzung unter Belastung erkennen als bei Patienten mit Immunopathie (Ruhewerte: Normal 37.7+-4.5 ,Auton. 42.1+-6.5 ,Immun. 38.1+-7.0 ; Belastungswerte: Normal 28.4+-3.7 ,Auton. 30.4+-7.9 ,Immun. 28.5+-6.0).
Diese Tendenz konnte bereits beim Vergleich aller hyperthyreoten Patienten mit Normalpersonen festgestellt werden und dürfte daher insbesondere durch Patienten mit Autonomie verursacht sein (vgl. 3.1.2.3 und 3.2.3.1).

PATIENTEN NACH THERAPIE:
Beim systol. Blutdruck, der systol. und der relativen systol. Wanddicke bleiben die oben erläuterten Unterschiede bestehen; sie sind bei Herzfrequenz und Austreibungszeit jedoch nicht mehr vorhanden.
Die systol. Durchmesserverkürzung in Ruhe und deren Abfall unter Belastung sind zwischen den Gruppen nicht unterscheidbar.

3.1.3.2. GRUPPENEINTEILUNG NACH TITERHÖHE DER SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHEN ANTIKÖRPER:
(Klassifizierung der Titer-Höhe s. 2.2.2.2)

Von den 9 Patienten mit positiven Ak-Titern wiesen vor Therapie 3 Patienten hohe, 6 mittelhohe und keiner der Patienten niedrige Titer auf.
Patienten mit hohen Titern ließen sich von Patienten mit negativem Ak-Befund oder von Normalpersonen statistisch nicht besser unterscheiden als Patienten mit mittelhohen Titern.

3.1.3.3. GRUPPENEINTEILUNG NACH HÖHE DER T3/T4-WERTE:
(Beschreibung der T3/T4-Teststufen s. 2.2.2.3)

Der statistische Vergleich der Patienten vor Therapie mit dem Normalkollektiv wurde in drei Stufen durchgeführt: Mit Normalpersonen verglichen wurden

- Patienten mit mittelhohen bis hohen T3/T4-Werten und gleichzeitig mittelhohen bis hohen T3/T4-Differenzen (11 Fälle)
- Patienten mit hohen T3/T4-Werten und gleichzeitig mittelhohen bis hohen T3/T4-Differenzen (8 Fälle)
- Patienten mit hohen T3/T4-Werten und gleichzeitig hohen T3/T4-Differenzen (6 Fälle)

Keine dieser Stufen ermöglichte zu irgendeinem Belastungszeitpunkt durch einen der gemessenen oder errechneten Parameter eine bessere Unterscheidung zwischen Patienten und Normalpersonen als der Vergleich von allen hyperthyreoten Patienten mit Normalpersonen.

3.1.3.4. GRUPPENEINTEILUNG NACH LÄNGE DES ZEITINTERVALLS ZWISCHEN UNTERSUCHUNG VOR UND NACH THERAPIE:

Patienten im Stadium der Hyperthyreose ließen sich statistisch nicht besser von Patienten nach Therapie trennen, wenn ausschließlich Patienten mit einem Intervall von mindestens 6 Wochen zwischen beiden Untersuchungen berücksichtigt wurden.

3.1.3.5. GRUPPENEINTEILUNG NACH LEBENSALTER:

Das durchschnittliche Lebensalter betrug sowohl bei den Normalpersonen als auch bei Patienten 41.4 Jahre.

Folgende Altersstufen wurden miteinander verglichen:

- Stufe 1: Personen $\leq$ 41.4 J. vs. Personen $>$ 41.4 J.
  (10 vs. 10 Fälle)
- Stufe 2: Personen $\leq$ 35 J. vs. Personen $>$ 45 J.
  (8 vs. 6 Fälle)

Beide Altersstufen wurden jeweils bei Normalpersonen, bei Patienten vor und bei Patienten nach Therapie getestet.

Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck liegen in Stufe 1 bei älteren Patienten (vor u. nach Therapie) zu jeder Belastungsstufe höher ($p<0.05$) als bei jüngeren (Differenzen von 13-17 mmHg). Die Mittelwerte für ältere Normalpersonen sind nur geringfügig erhöht (p=NS). In Stufe 2 finden sich keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Personen (bei NP, PVT u. PNT). Dies mag durch die statistisch geringe Fallzahl in Stufe 2 bedingt sein.
Statistisch nicht unterscheidbar zwischen den jeweiligen Gruppen waren Herzfrequenz, Austreibungszeit sowie alle gemessenen und errechneten Werte.

3.1.3.6. GRUPPENEINTEILUNG NACH VORMEDIKATION:

ß-Rezeptorenblocker waren die einzige kardiovaskulär wirksame Pharmakonklasse, die wiederholt eingenommen wurde, obwohl grundsätzlich ein drei Tage vorausgehendes Absetzen gefordert wurde. Die fünf aufgetretenen Fälle wurden daher, wie zuvor erwähnt, von der Ergebnisauswertung ausgeschlossen.
Eine separate statistische Untersuchung von Normalpersonen, Patienten v.T. und Patienten n.T. einschließlich der zuvor ausgeschlossenen Fälle sollte nun im Vergleich zur vorausgegangenen Untersuchung zeigen, ob ß-Rezeptorenblocker die linksventrikulären Meßgrößen beeinflussen.

Der Vergleich zwischen den Kollektiven einschließlich der genannten Fälle erbrachte bei den echokardiographisch ermittelten Meßwerten keine nennenswerten Unterschiede gegenüber dem Kollektivvergleich ausschließlich dieser Fälle.

3.2. ANALYSE DER NACHLAST-UNABHÄNGIGEN PARAMETER:

Durch lineare Regression wurden die Zusammenhänge zwischen linksventrikulärer Nachlast und Funktionsparametern des linken Ventrikels ermittelt. Daraus ergaben sich neue, Nachlast-unabhängige Parameter zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion. Hierzu zählen insbesondere die Steigung und der X-Achsenschnittpunkt der jeweiligen Regressionsgeraden.
In diesem Abschnitt werden zunächst die Korrelationskoeffizienten der untersuchten Zusammenhänge beurteilt (3.2.1). Anschließend werden die Steigungen und X-Achsenschnittpunkte der drei Kollektive (Normalpersonen, Patienten vor und nach Therapie) miteinander verglichen (3.2.2). Darauf folgt der Vergleich der verschiedenen Untergruppen (3.2.3).

Tabelle 3.2 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Korrelationskoeffizienten, X-Achsenschnittpunkte und Steigungen für die drei Kollektive:

Tabelle 3.2.

Korrelationskoeffizient, x-Achsenschnittpunkt und Steigung der jeweiligen Regressionsgeraden als Mittelwert mit Standardabweichung (in Klammern)

Regression von y auf x	Regressions-parameter	Normal-personen	Pat. vor Therapie	Pat. nach Therapie
y (RRsyst) vs. x (ESD)	Korrel.koeff.	0.90	0.89	0.86
		(0.05)	(0.09)	(0.08)
	Schnittpunkt (mm)	16.11	13.21	12.58
		(7.62)	(5.84)	(8.12)
	Steigung (mmHg/mm)	9.29	7.88	7.60
		(2.97)	(2.35)	(2.26)
y (RRsyst) vs. x (ESD/BSA)	Korrel.koeff.	0.90	0.89	0.86
		(0.05)	(0.09)	(0.08)
	Schnittpunkt (mm/qm)	9.49	7.89	7.41
		(4.57)	(3.71)	(4.74)
	Steigung (mmHg*qm/mm)	15.72	13.20	12.92
		(4.97)	(3.49)	(3.98)
y (RRsyst) vs. x (MSD)	Korrel.koeff.	0.88	0.85	0.79
		(0.14)	(0.18)	(0.44)
	Schnittpunkt (mm)	29.39	25.77	29.17
		(6.84)	(14.58)	(9.47)
	Steigung (mmHg/mm)	15.11	15.12	12.50
		(8.01)	(10.25)	(8.63)
y (RRsyst) vs. x (PED)	Korrel.koeff.	0.71	0.56	0.56
		(0.26)	(0.30)	(0.22)
	Schnittpunkt (mm)	39.91	40.47	36.77
		(8.67)	(15.44)	(13.09)
	Steigung (mmHg/mm)	14.01	15.72	16.22
		(9.08)	(12.12)	(10.26)

Tabelle 3.2. (Fortsetzung)

Korrelationskoeffizient, x-Achsenschnittpunkt und Steigung der jeweiligen Regressionsgeraden als Mittelwert mit Standardabweichung (in Klammern)

Regression von y auf x	Regressions-parameter	Normal-personen	Pat. vor Therapie	Pat. nach Therapie
y (RRsyst)	Korrel.koeff.	0.86	0.73	0.77
vs.		(0.08)	(0.31)	(0.22)
x (ES)	Schnittpunkt	-5.24	-6.68	-13.92
	(mm)	(2.59)	(5.45)	(29.20)
	Steigung	18.78	14.13	17.17
	(mmHg/mm)	(5.78)	(17.16)	(12.46)
y (RRsyst)	Korrel.koeff.	-0.85	-0.86	-0.85
vs.		(0.09)	(0.10)	(0.09)
x (DV(s))	Schnittpunkt	59.67	70.01	69.65
	(%)	(12.46)	(10.63)	(12.66)
	Steigung	-6.15	-4.39	-4.42
	(mmHg/%)	(2.12)	(1.28)	(1.34)
y (RRsyst)	Korrel.koeff.	-0.78	-0.77	-0.77
vs.		(0.42)	(0.24)	(0.45)
x (DV(s/2))	Schnittpunkt	21.59	41.82	35.60
	(%)	(30.37)	(9.70)	(11.42)
	Steigung	-15.94	-7.20	-8.05
	(mmHg/%)	(20.55)	(2.68)	(9.29)
y (RRsyst)	Korrel.koeff.	-0.87	-0.87	-0.84
vs.		(0.07)	(0.11)	(0.11)
x (WD/ESD)	Schnittpunkt	1.51	1.72	1.68
		(0.44)	(0.58)	(0.60)
	Steigung	-226.15	-181.54	-191.99
	(mmHg/1)	(74.46)	(67.36)	(83.53)

Tabelle 3.2. (Fortsetzung)

Korrelationskoeffizient, x-Achsenschnittpunkt und Steigung der jeweiligen Regressionsgeraden als Mittelwert mit Standardabweichung (in Klammern)

Regression von y auf x	Regressions-parameter	Normal-personen	Pat. vor Therapie	Pat. nach Therapie
y (WS(s)) vs. x (DV(s))	Korrel.koeff.	-0.91	-0.90	-0.91
		(0.06)	(0.07)	(0.06)
	Schnittpunkt (%)	44.90	49.92	48.81
		(5.23)	(6.76)	(5.24)
	Steigung (g/qcm*%)	-5.84	-4.42	-4.77
		(1.77)	(1.82)	(1.81)
y (WS(s)) vs. x (DV(s/2))	Korrel.koeff.	-0.77	-0.80	-0.79
		(0.37)	(0.21)	(0.45)
	Schnittpunkt (%)	25.45	28.73	25.70
		(29.72)	(4.66)	(6.02)
	Steigung (g/qcm*%)	-14.04	-7.39	-9.30
		(17.67)	(3.03)	(5.90)
y (WS(s)) vs. x (WD/ESD)	Korrel.koeff.	-0.93	-0.92	-0.92
		(0.07)	(0.09)	(0.11)
	Schnittpunkt	1.09	1.19	1.14
		(0.19)	(0.34)	(0.30)
	Steigung (g/qcm*1)	-217.30	-202.41	-216.17
		(74.97)	(131.08)	(133.58)

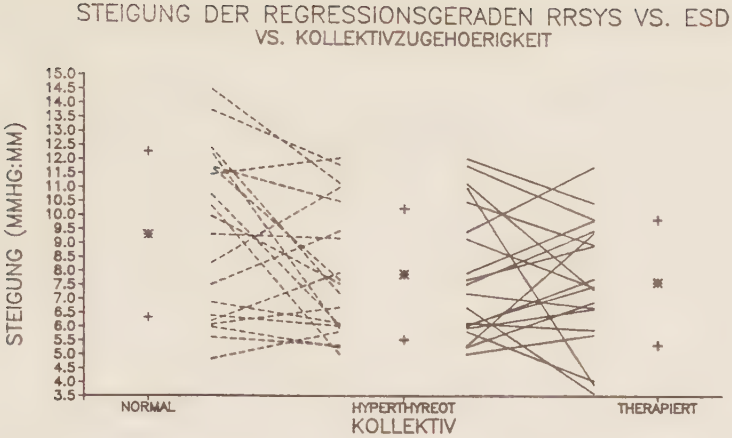
3.2.1. BEURTEILUNG DER KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN:

Die Analyse von Steigungen und Schnittpunkten der Regressionsgeraden setzt die Linearität der untersuchten Zusammenhänge voraus.
Die niedrigsten Korrelationskoeffizienten fanden sich bei den Zusammenhängen zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und PED (r=0.71,0.56 und 0.56) bzw. ES-Abstand (r=0.86,0.73 und 0.77). Diese Tatsache ist auf den Wechsel zwischen kontinuierlichen, minimalen und paradoxen Veränderungen dieser Meßgrößen zurückzuführen, der besonders bei Patienten vor und nach Therapie ausgeprägt war. Alle anderen Korrelationen lagen über 0.75.
Die Zusammenhänge dürfen daher innerhalb des untersuchten physiologischen Rahmens als linear betrachtet werden. Das gilt insbesondere für die näher untersuchten Beziehungen zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und ESD bzw. DV(s) sowie zwischen syst. Wandspannung und DV(s) mit $r > 0.85$ bei jedem der drei Kollektive.

3.2.2. VERGLEICH DER KOLLEKTIVE:

3.2.2.1. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. ENDSYSTOLISCHEN DURCHMESSER:

Die Steigung der Regressionsgeraden ist bei Patienten v.T. niedriger als bei Normalpersonen ($p < 0.05$, NP 9.3+-3.0, PVT 7.9+-2.3 mmHg/mm), d.h. bei hyperthyreoten Patienten nimmt der Durchmesser des linken Ventrikels bei gleicher Belastung stärker zu. Zwischen Patienten v.T. und Patienten n.T. besteht kein Unterschied.
In Abb.3.7 ist die unterschiedliche Höhe der Mittelwerte erkennbar; die Einzelwerte streuen beträchtlich und lassen nur für sich betrachtet keine Unterscheidung zwi-



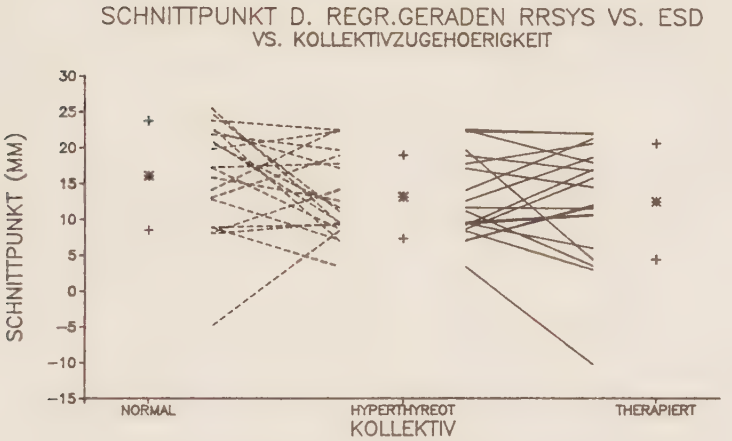


Abb. 3.7: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. endsystolischen Durchmesser (ESD)" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie.

Die Ordinate gibt die Höhe der Steigung bzw. des X-Achsenschnittpunkts der jeweiligen Regressionsgeraden wieder, die Abszisse stellt die verschiedenen Kollektive dar. Die Meßwerte sind als Mittelwert (Stern) plus/minus einer Standardabweichung (Kreuze) angegeben. Zusätzlich sind die einzelnen Wertepaare aller untersuchten Personen eingezeichnet, wobei im direkten Vergleich stehende Wertepaare durch gerade Linien verbunden sind. Verglichen wurden Patienten im Stadium der Hyperthyreose mit Patienten im euthyreoten Stadium nach Therapie (durchgezogene Linien) sowie hyperthyreote Patienten mit alters- und geschlechtsentsprechenden Normalpersonen (gestrichelte Linien).

Die Steigungen der Regressionsgeraden sind bei hyperthyreoten Patienten niedriger als bei Normalpersonen ($p \leq 0.05$), Patienten vor und Patienten nach Therapie unterscheiden sich nicht (p=NS). Verbindet man die Einzelwerte von Normalpersonen und hyperthyreoten Patienten, so ergeben sich in 14 Fällen abfallende Linien, in 6 Fällen aufsteigende. Die Schnittpunkte lassen keine Unterschiede zwischen den Kollektiven erkennen.

schen den Kollektiven zu. Die Analyse von "Einzelwertpaaren" zeigt jedoch, daß die Verbindungslinien von Normalpersonen zu Patienten v.T. in 14 Fällen (70%) auf einen niedrigeren Steigungswert abfallen und lediglich in 6 Fällen (30%) ansteigen. Im Vergleich von Patienten v.T. mit Patienten n.T. finden sich jeweils 10 auf- und absteigende Linien.

Der X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden läßt keine statistischen Unterschiede zwischen den Kollektiven erkennen. Daher ergeben sich auch bei der Einzelwertanalyse (Abb.3.7) homogene Gruppen.
Bei genauer Betrachtung der Mittelwerte fällt auf, daß eine signifikant höhere Steigung bei Normalpersonen mit einem geringfügig größeren X-Achsenschnittpunkt (p=NS) einhergeht.
Dieser Befund erscheint zunächst widersprüchlich. Eine großer Steigungswert der Druck-Durchmesser-Relation gilt als Maß für eine gute Pumpfunktion des linken Ventrikels. Dasgleiche wurde für einen kleinen X-Achsenschnittpunkt vermutet (43, 99).
Diese Untersuchung zeigt jedoch, daß bei gleichem ESD in Ruhe (also in Höhe von etwa 100 mmHg) eine steilere Steigung zu einem größeren Schnittpunkt (also in Höhe von 0 mmHg) führt als eine flachere Steigung (Abb.3.8, Patienten 1 und 21). Der X-Achsenschnittpunkt sollte daher nur im Zusammenhang mit der jeweiligen Steigung als Index für die linksventrikuläre Funktion gesehen werden.

Nachfolgend wurde der Versuch unternommen, die Regressionsgeraden durch eine gemeinsame Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt zu bewerten. Bei gleichgroßer Steigung sollte die Lage des Schnittpunktes über die linksventrikuläre Funktion entscheiden. Zwei Steigungswerte wurden als gleichgroß erklärt, wenn sie sich um weniger als 20% unterschieden. In diesem Falle sollte der

kleinere Schnittpunkt eine bessere Pumpfunktion widerspiegeln (Abb.3.8, Patienten 3 und 26).
Die Abbildungen 3.8 - 3.10 veranschaulichen den Vergleich zwischen Normalpersonen und Patienten vor Therapie:
In 11 Fällen (55%) hatten hyperthyreote Patienten eine schlechtere, in 9 Fällen (45%) eine bessere Pumpfunktion als Normalpersonen. Der Vergleich anhand von Steigung und Schnittpunkt führt also zu einem geringerem Unterschied zwischen beiden Kollektiven als der Vergleich allein anhand der Steigung (s.o. 14:6 Fälle).
Nach der gleichen Methode wurden Patienten v.T. mit Patienten n.T. verglichen. Es ergaben sich je 10 Fälle mit besserer und 10 mit schlechterer Pumpfunktion (s.o. Beurteilung allein anhand der Steigungen ebenfalls 10:10 Fälle).

Der Zusammenhang zwischen systolischem arteriellem Blutdruck und endsystolischem Durchmesser kann wie folgt zusammengefaßt werden:

- Patienten v.T. unterscheiden sich nicht von Patienten n.T.
- Hyperthyreote Patienten haben eine niedrigere Steigung als Normalpersonen ($p<0.05$); eine Unterscheidung anhand der X-Achsenschnittpunkte ist nicht möglich.
- Eine Bewertung der Pumpfunkton durch gemeinsame Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt verringert den Unterschied zwischen hyperthyreoten Patienten und Normalpersonen.

Abb. 3.8 - 3.10: Zusammenhang zwischen systolischem arteriellen Blutdruck (RRSYST) und endsystolischem Durchmesser (ESD) bei Normalpersonen und Patienten im Stadium der Hyperthyreose.

Die Ordinate gibt die Höhe des systolischen arteriellen Blutdrucks, die Abszisse die des endsystolischen Durchmessers wieder. Jedes Einzelbild zeigt den Vergleich zwischen einer Normalperson und einem alters- und geschlechtsentsprechenden Patienten im Stadium der Hyperthyreose. Alle während einer Untersuchung erhaltenen Meßwerte sind eingetragen und durch Symbole markiert (Kreuze für Normalpersonen, Quadrate für Patienten). Die geraden Linien stellen die aus den Meßwerten erhaltenen Regressionsgeraden dar (durchgezogene Linie für Normalpersonen, gestrichelte Linie für Patienten). Korrelationskoeffizient, Steigung und X-Achsenschnittpunkt der jeweiligen Regressionsgeraden sind in der tabellarischen Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse (Abschnitt 8) aufgeführt.

An den Patienten 1 und 21 wird die Abhängigkeit des Schnittpunktes von der Steigung deutlich: Bei gleichgroßem ESD in Höhe von 155 mmHg führt eine steilere Steigung bei der Normalperson zu einem größerem Schnittpunkt mit der X-Achse als bei dem hyperthyreoten Patienten.
Der X-Achsenschnittpunkt sollte daher nur in Zusammenhang mit der jeweiligen Steigung als Maß für die Pumpfunktion des linken Ventrikels gesehen werden. Bei gleichgroßen Steigungswerten der Druck-Durchmesser-Relation (z.B. Patienten 3 und 23) sollte der kleinere Schnittpunkt über die bessere Pumpfunktion entscheiden.
Durch eine solche "gemeinsame Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt" läßt sich anhand der vorliegenden Abbildungen 11 hyperthyreoten Patienten eine schlechtere, 9 Patienten eine bessere Pumpfunktion als Normalpersonen zuordnen.

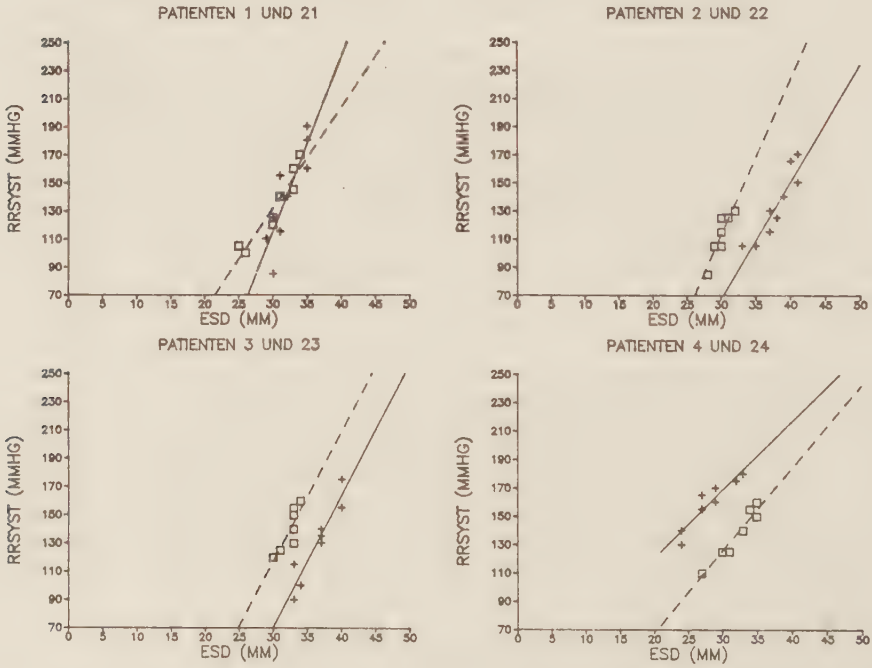


Abb. 3.8.

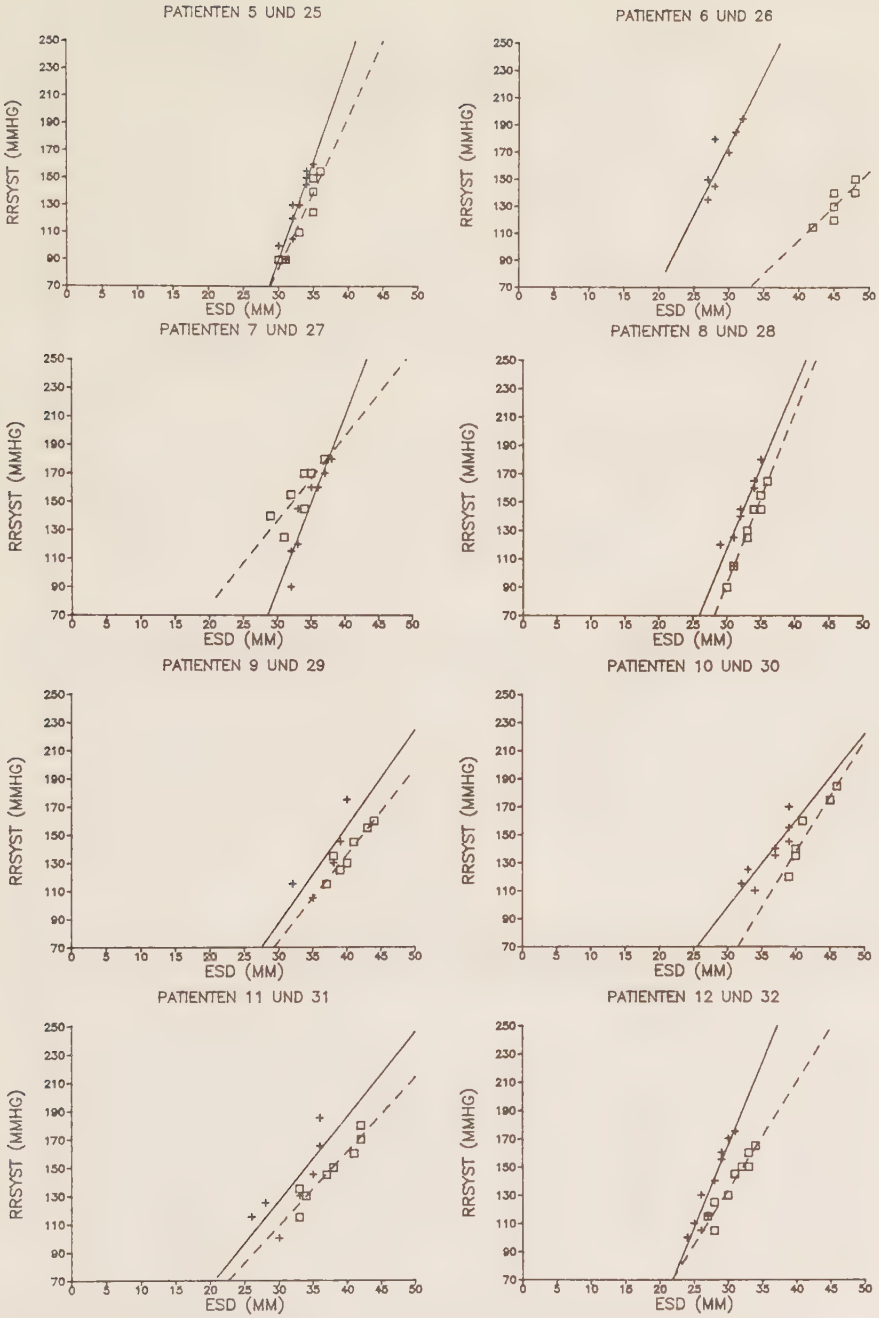


Abb. 3.9: Erläuterungen im Zusammenhang mit Abb. 3.8

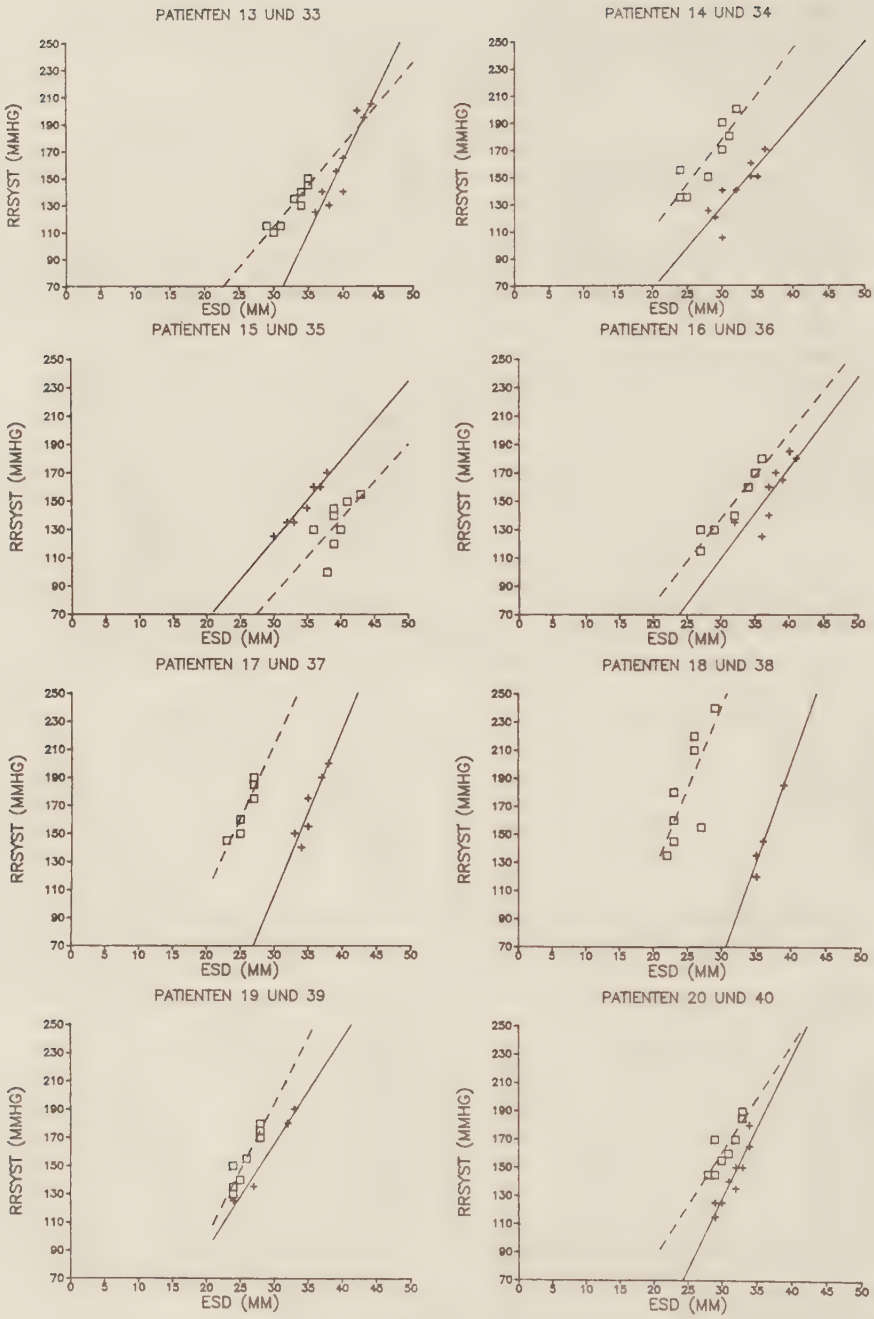


Abb. 3.10: Erläuterungen im Zusammenhang mit Abb. 3.8

3.2.2.2. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. ENDSYSTOLISCHEN DURCHMESSERINDEX:

Die Korrelationskoeffizienten der Kollektive sind mit denen in 3.2.2.1 identisch, die Steigungen unterscheiden sich mit gleichem Signifikanzniveau ($p<0.05$) und zwischen den X-Achsenschnittpunkten treten erneut keine Unterschiede auf (Abb.3.11).
Die Analyse der Einzelwerte führt ebenfalls zu übereinstimmenden Ergebnissen.
Die Berücksichtigung von Körpergröße und -gewicht erscheint in dieser Untersuchung also wenig vorteilhaft. Hierfür dürfte die methodische Forderung nach weitgehender Alters- und Geschlechtsgleichheit verantwortlich sein, die zu vergleichbaren Körperoberflächen beiträgt.

3.2.2.3. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. MITTSYSTOLISCHEN DURCHMESSER:

Steigungen und X-Achsenschnittpunkte sind zwischen den Kollektiven statistisch nicht unterscheidbar. Die Einzelwerte zeigen bei allen Kollektiven eine starke Streuung (Abb.3.12).

3.2.2.4. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. PRÄEJEKTIONS-DURCHMESSER:

Die Parameter dieser Korrelation sind ebenfalls nicht in der Lage, zwischen den Kollektiven zu trennen (p=NS). Erneut fällt eine starke Streuung auf (Abb. 3.13), die ursächlich durch das nicht immer regelmäßige Verhalten des PED unter zunehmender Belastung (besonders bei Patienten v.T.) bedingt sein dürfte (vgl.3.2.1).

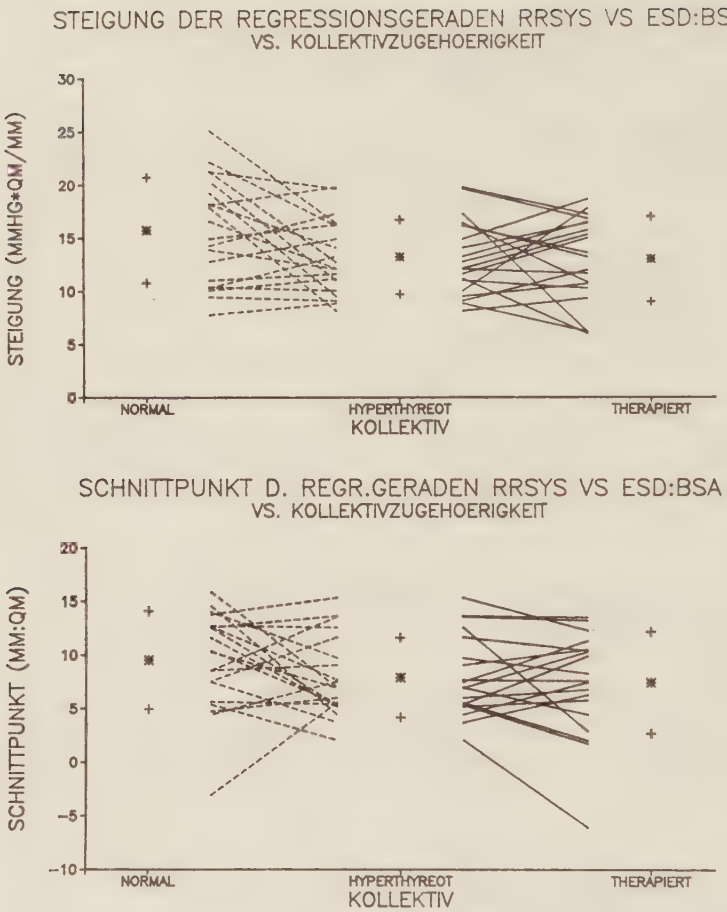


Abb. 3.11: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "Systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. endsystolischen Durchmesserindex (ESD:BSA)" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Hyperthyreote Patienten besitzen niedrigere Steigungswerte als Normalpersonen ($p<0.05$), Patienten vor und Patienten nach Therapie unterscheiden sich nicht (p=NS). Die X-Achsenschnittpunkte ermöglichen keine Unterscheidung zwischen den Kollektiven (p=NS).
Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Korrelation Blutdruck vs. endsystolischer Durchmesser überein (Abb. 3.7).

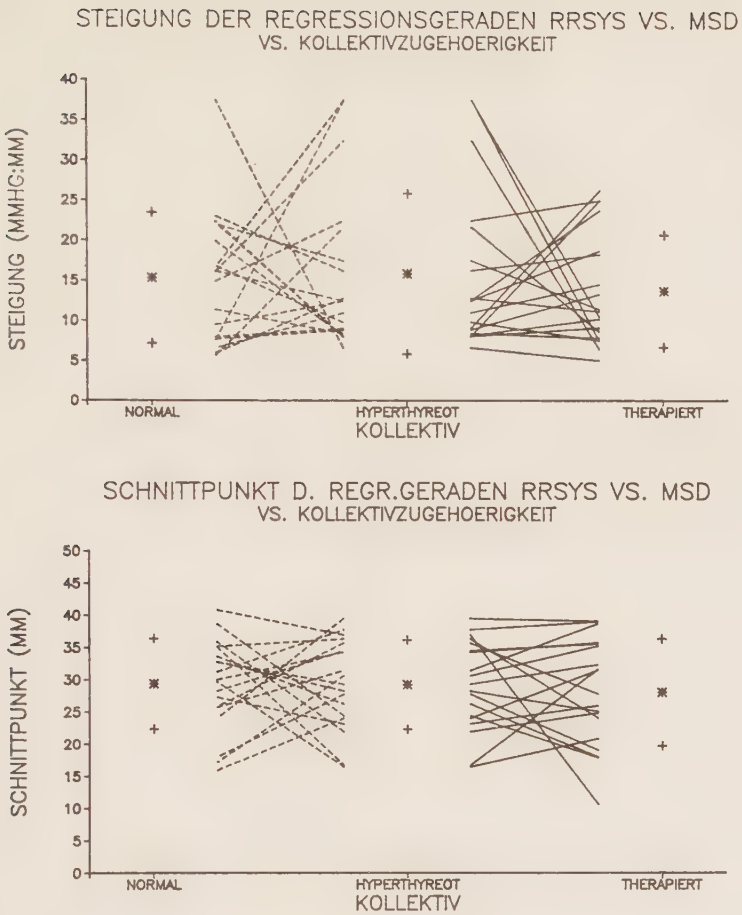


Abb. 3.12: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. mittsystolischen Durchmesser (MSD)" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Steigungen und X-Achsenschnittpunkte sind zwischen den Kollektiven statistisch nicht unterscheidbar (p=NS). Die Einzelwerte zeigen eine starke Streuung.

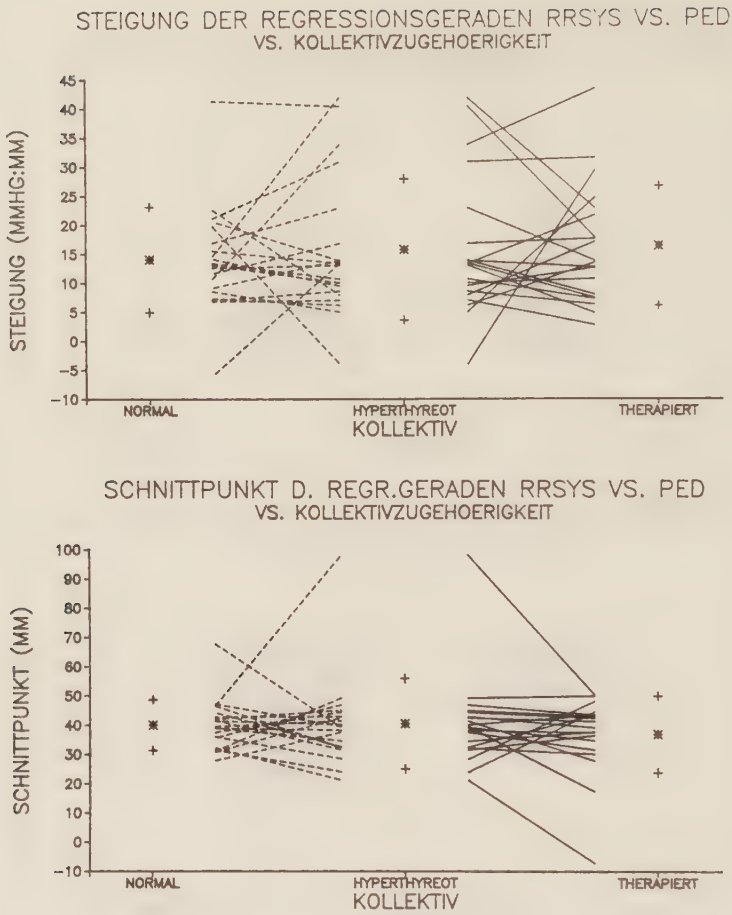


Abb. 3.13: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. Prä-Ejektions-Durchmesser (PED)" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Die Parameter dieser Korrelation weisen eine starke Streuung auf und ermöglichen keine Trennung zwischen den Kollektiven (p=NS).

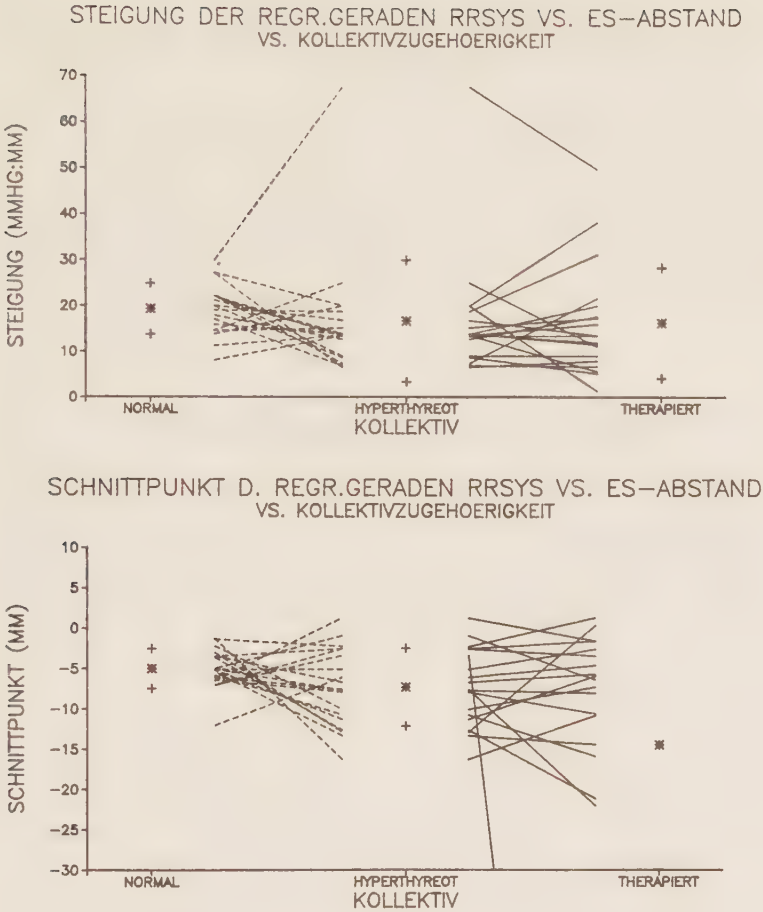


Abb. 3.14: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. ES-Abstand" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Die extreme Streuung der Einzelwerte erlaubt keine Unterscheidung zwischen den Kollektiven.

3.2.2.5. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. ES-ABSTAND

Bei nicht vorhandenen statistischen Unterschieden zwischen den Kollektiven finden sich starke Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert (Abb.3.14). So führen beispielsweise bei Patient 38 minimale Veränderungen des ES-Abstandes während Belastung (0,0,0,1,0,0,0 und 0 mm) zu einer extrem hohen Steigung von 68 mmHg/mm (vgl.3.2.1).

3.2.2.6. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. SYSTOLISCHE DURCHMESSERVERKÜRZUNG:

Patienten im Stadium der Hyperthyreose besitzen niedrigere Steigungswerte als Normalpersonen ($p<0.01$, NP -6.2+-2.1, PVT -4.4+-1.3 mmHg/%). Bei gleicher Nachlasterhöhung nimmt die Durchmesserverkürzung also bei hyperthyreoten Patienten stärker ab (vgl. 3.1.2.3).
Therapierte Patienten weisen keine Änderung gegenüber dem Stadium der Hyperthyreose auf.
Aus der Analyse der Einzelwerte (Abb.3.15) ergibt sich, daß hyperthyreote Patienten in 17 Fällen (85%) eine flachere, in 3 Fällen (15%) eine steilere Steigung besitzen als die jeweilige Bezugsperson aus dem Normalkollektiv. Der Vergleich zwischen Patienten v.T. und Patienten n.T. resultiert in einem ausgeglichenen Zahlenverhältnis (Patienten n.T. 9 Fälle mit höherer, 11 mit niedrigerer Steigung).

In Analogie zur Problematik der Druck-Durchmesser-Relation (s. 3.2.2.1) entsprechen auch hier die Größenverhältnisse der X-Achsenschnittpunkte nicht den Erwartungen:
Der Schnittpunkt ist bei hyperthyreoten Patienten signifikant größer als bei Normalpersonen ($p<0.01$, NP 60.0+-

12.5, PVT 70.0+-10.6). In 14 Fällen haben Patienten v.T. einen größeren Schnittpunkt, in 6 Fällen einen kleineren. Patienten v.T. und Patienten n.T. unterscheiden sich nicht.

Die Bewertung der linksventrikulären Funktion durch eine gemeinsame Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt verkleinert den Unterschied zwischen Normalpersonen und Patienten v.T. (Abb.3.16-3.18). Danach haben nur noch 13 (65%) hyperthyreote Patienten eine schlechtere Pumpfunktion, 7 (35%) eine bessere (s.o. 17:3 Fälle).

Alle Befunde weisen hohe Ähnlichkeit mit der Korrelation zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und endsystolischem Durchmesser auf (vgl.3.2.2.1). Die oben erläuterten Parameter sind jedoch in der Lage, auf einem höheren Signifikanzniveau zwischen den Kollektiven zu unterscheiden. Dies drückt sich auch in einer höheren Prozentzahl der richtig erkannten Einzelfälle aus.

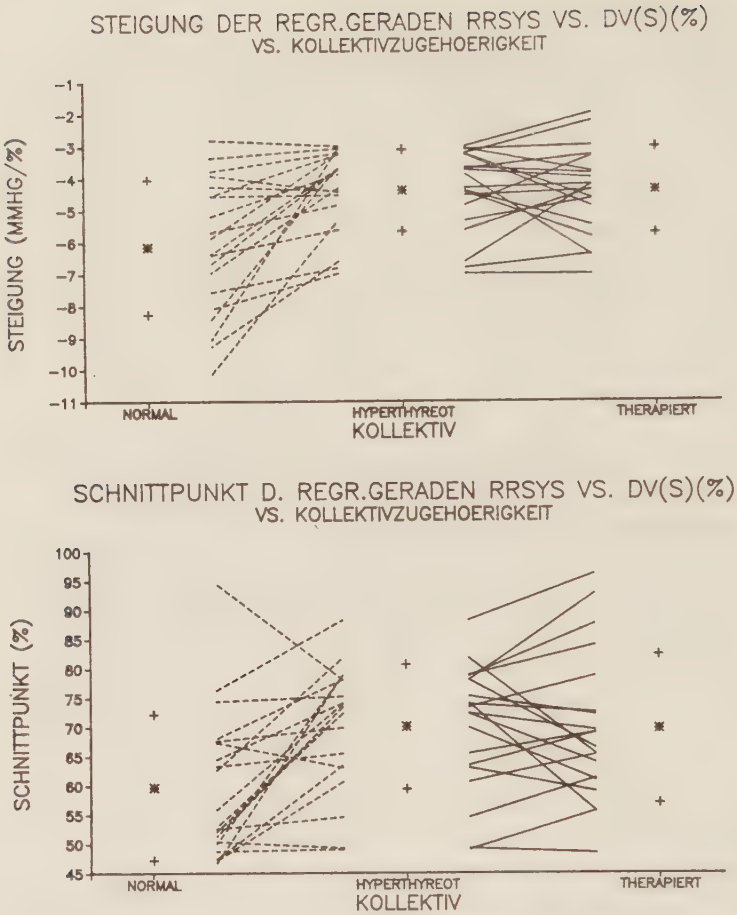


Abb. 3.15: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. systolische Durchmesserverkürzung (DV(s))" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Die Steigungen der Regressionsgeraden sind bei hyperthyreoten Patienten niedriger als bei Normalpersonen ($p<0.01$), Patienten vor und Patienten nach Therapie unterscheiden sich nicht (p=NS). Die Analyse der Einzelwerte anhand der Verbindungslinien zeigt, daß Patienten im Stadium der Hyperthyreose in 17 von 20 Fällen einen geringeren Steigungswert aufweisen als die jeweilige Bezugsperson aus dem Normalkollektiv.

Die Schnittpunkte sind bei hyperthyreoten Patienten größer als bei Normalpersonen ($p<0.01$). Dieser Befund kontrastiert zu der Annahme, daß ein hoher Wert für die Durchmesserverkürzung bei einem theoretischen Druck von 0 mmHg (Achsenschnittpunkt) eine gute linksventrikuläre Funktion kennzeichnet.

Abb. 3.16 - 3.18: Zusammenhang zwischen systolischem arteriellen Blutdruck (RRSYST) und systolischer Durchmesserverkürzung (DV(s)) bei Normalpersonen und Patienten im Stadium der Hyperthyreose (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.8).

Die Bewertung der linksventrikulären Funktion durch gemeinsame Beurteilung von Steigungswert und Schnittpunkt dieser Korrelation basierte auf der Annahme, daß bei gleichgroßen Steigungen der größere Schnittpunkt die bessere Pumpfunktion kennzeichnet.
Diese Methode war jedoch nicht in der Lage, hyperthyreote Patienten besser von Normalpersonen zu trennen als zuvor durch die alleinige Anwendung von Steigungswerten. Lediglich bei 13 von 20 Patienten konnte im direkten Vergleich mit gesunden Probanden eine schlechtere Pumpfunktion festgestellt werden.

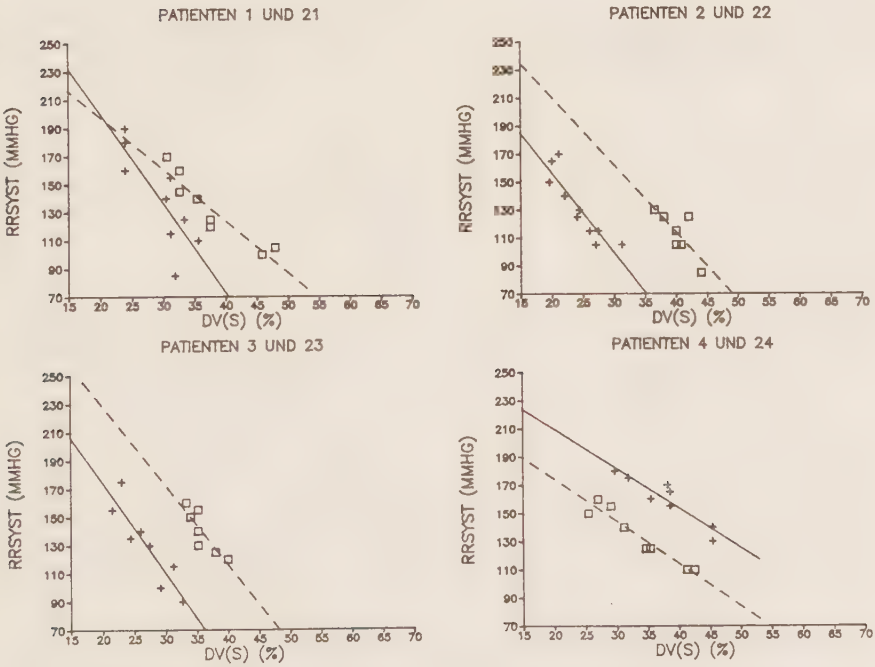


Abb. 3.16

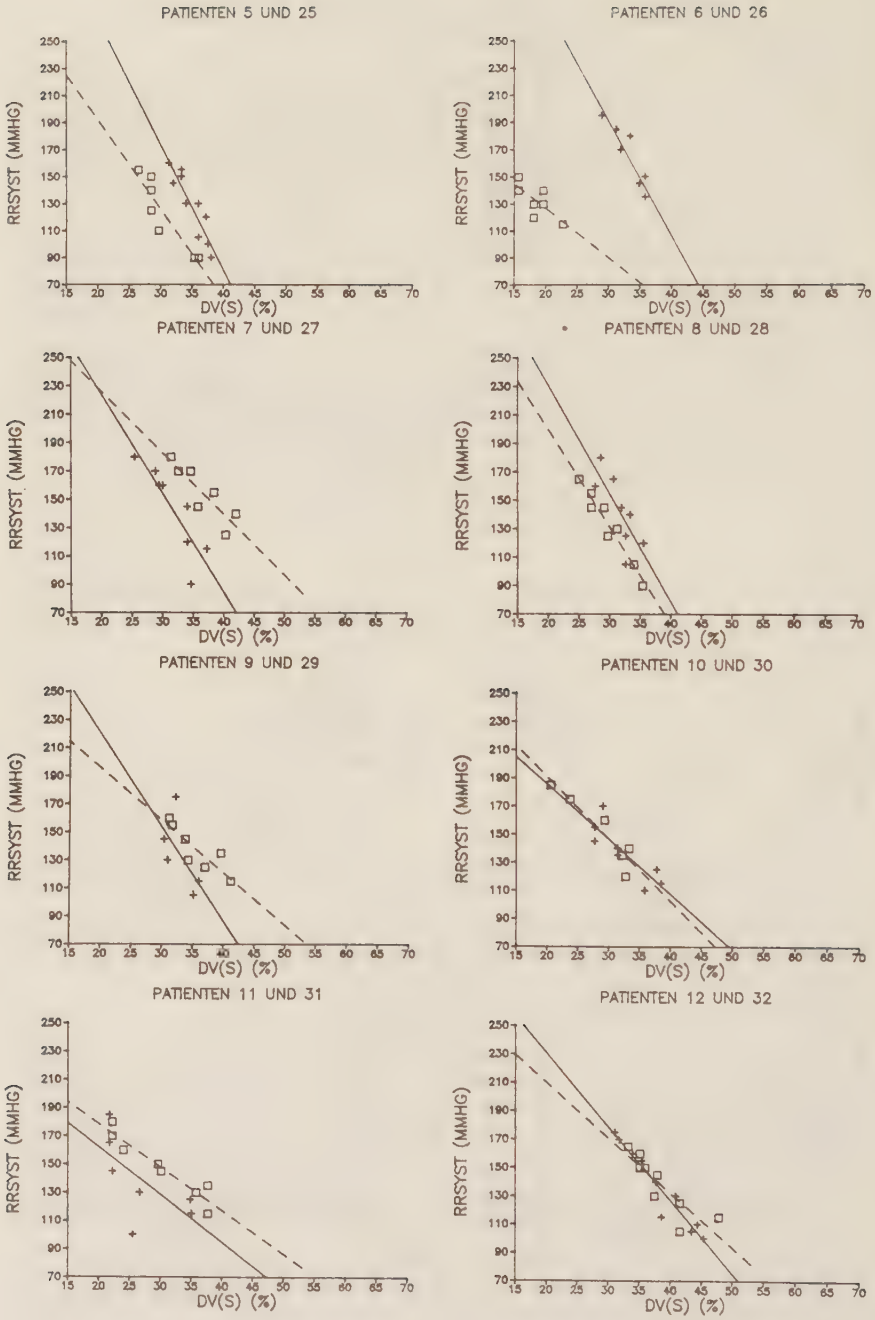


Abb. 3.17: Erläuterungen im Zusammhang mit Abb. 3.16

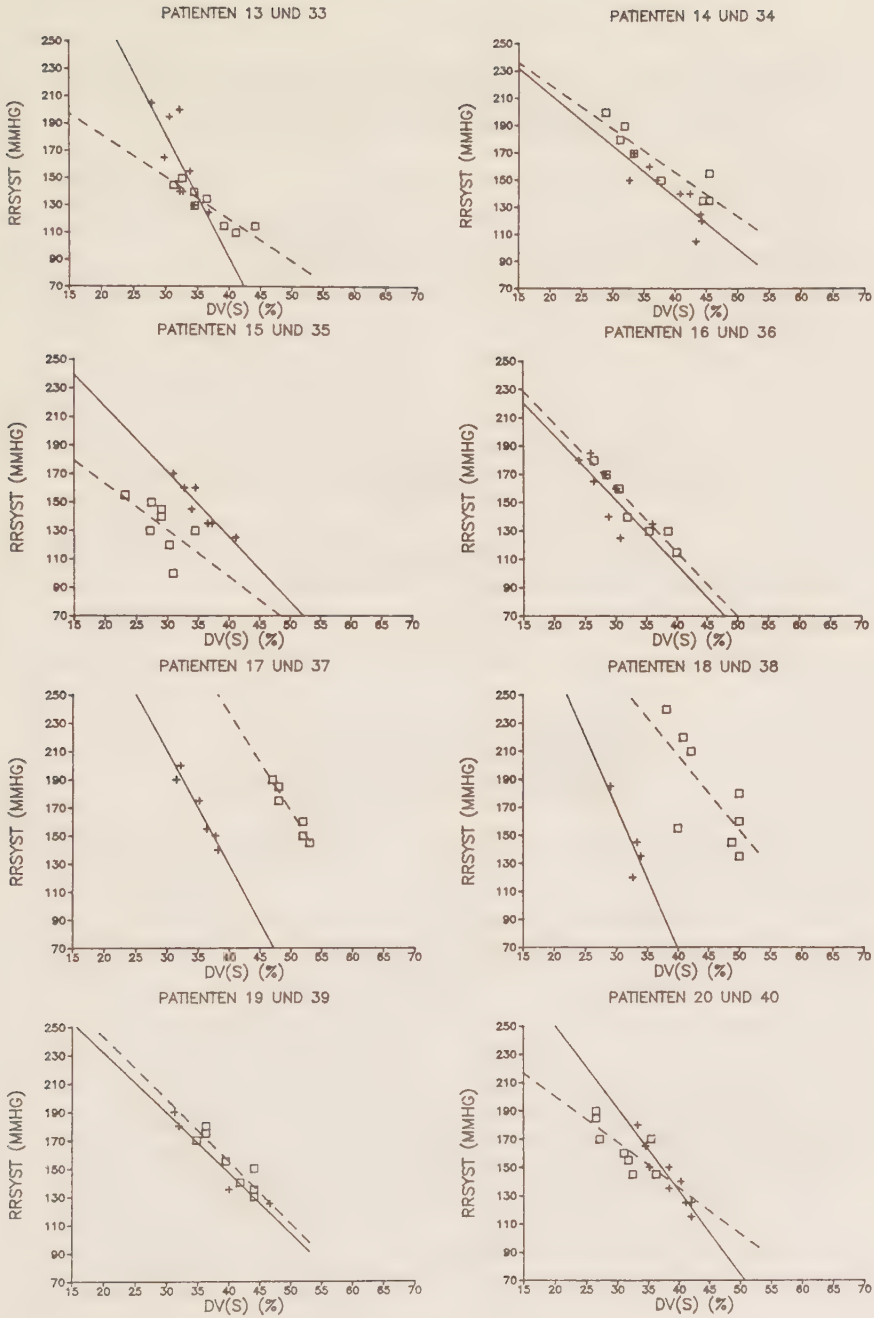


Abb. 3.18: Erläuterungen im Zusammhang mit Abb. 3.16

3.2.2.7. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. MITTSYSTOLISCHE DURCHMESSERVERKÜRZUNG:

Steigungen und Schnittpunkte unterscheiden Normalpersonen von hyperthyreoten Patienten auf einem geringeren Signifikanzniveau ($p<0.05$) als bei der vorausgehenden Korrelation (Abb.3.19). Patienten v.T. und Patienten n.T. weisen gleiche Werte auf (p=NS).
Erneut findet sich eine starke Streuung der Einzelwerte (vgl. 3.2.2.3).

3.2.2.8. SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK VS. RELATIVE SYSTOLISCHE WANDDICKE:

Die Parameter dieser Korrelation erlauben keine statistische Unterscheidung zwischen den Kollektiven (Abb.3.20). Die Steigungen aller Gruppen streuen über einen extrem weiten Bereich (range=285 mmHg/Einheit WD:ESD).

3.2.2.9. ENDSYSTOLISCHE WANDSPANNUNG VS. SYSTOLISCHE DURCHMESSERVERKÜRZUNG:

Erwartungsgemäß findet sich eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen der Korrelation systolischer Blutdruck vs. systolische Durchmesserverkürzung (s. 3.2.2.6).

Patienten im Stadium der Hyperthyreose besitzen kleinere Steigungswerte ($p<0.01$) und größere Schnittpunkte ($p<0.01$) als Normalpersonen. Patienten vor und Patienten nach Therapie unterscheiden sich nicht.
Auch die Analyse der Einzelwerte (Abb.3.21) führt zu annähernd identischen Ergebnissen: 16 hyperthyreote Patienten (80%) haben eine flachere Steigung als gesunde Probanden.

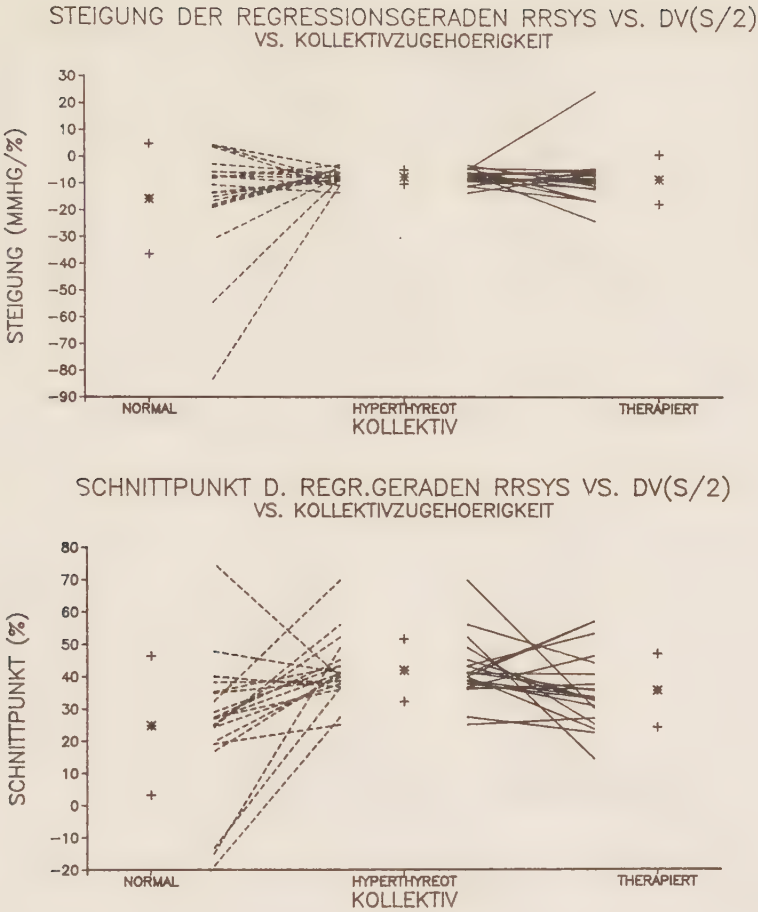


Abb. 3.19: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. mittsystolische Durchmesserverkürzung (DV(s/2))" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Bei starker Streuung der Einzelwerte weisen Patienten im Stadium der Hyperthyreose niedrigere Steigungen ($p<0.05$) und größere Schnittpunkte ($p<0.05$) auf als Normalpersonen.

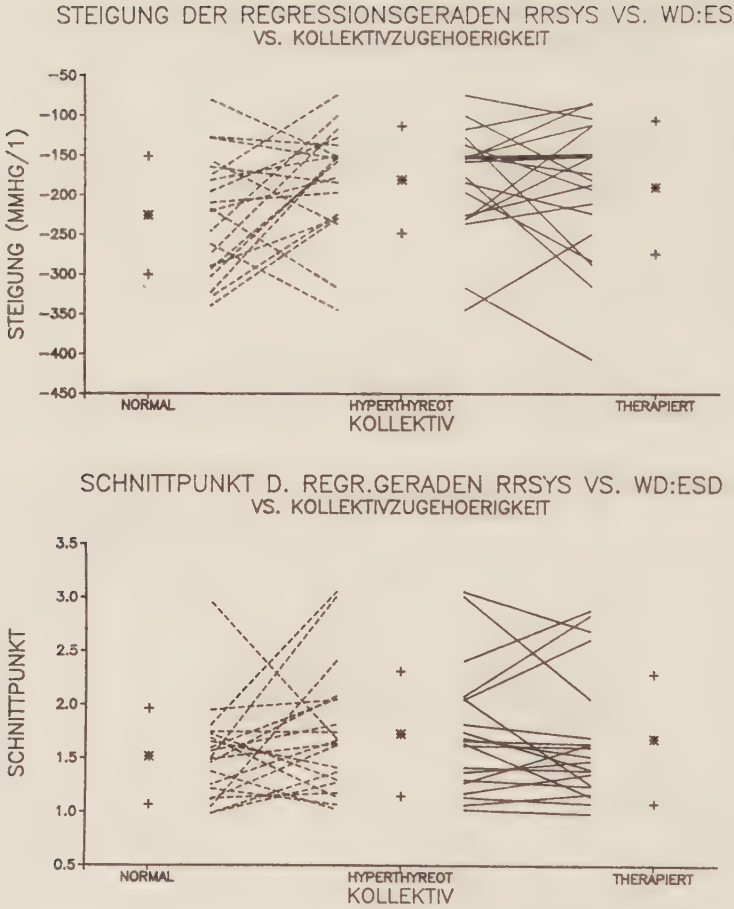


Abb. 3.20: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "systolischer arterieller Blutdruck (RRSYS) vs. relative systolische Wanddicke (WD:ESD)" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Bei extremer Streuung der Einzelwerte erlauben die Parameter dieser Korrelation keine statistische Unterscheidung zwischen den Kollektiven.

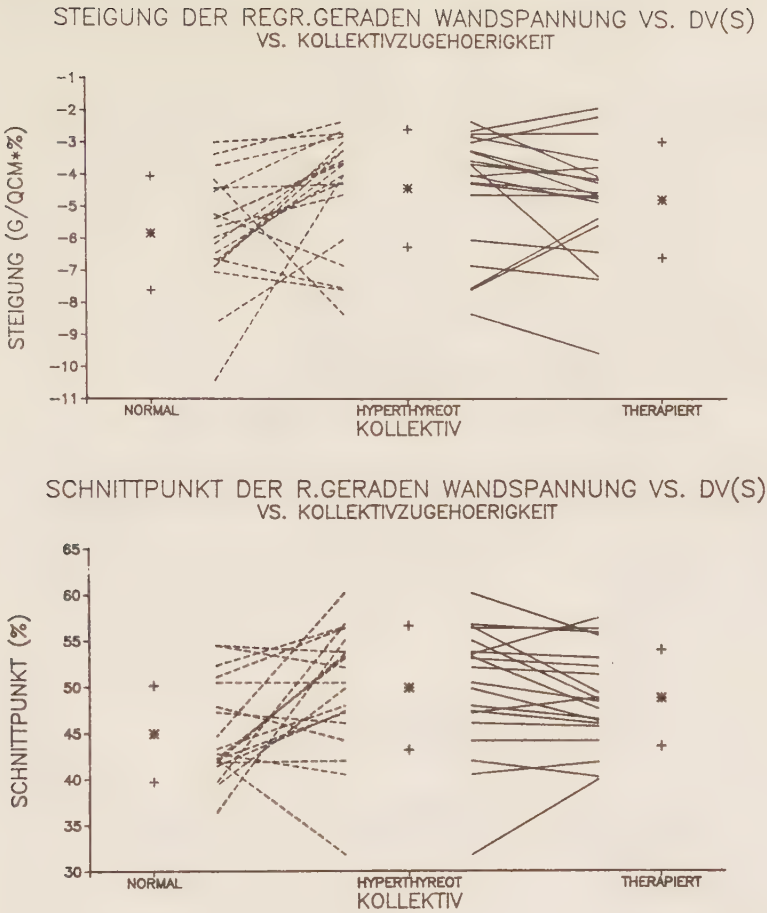


Abb. 3.21: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "endsystolische Wandspannung vs. systolische Durchmesserverkürzung (DV(s))" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Es findet sich eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen der Korrelation Blutdruck vs. Durchmesserverkürzung (Abb. 3.15):
Die Steigungen der Regressionsgeraden sind bei hyperthyreoten Patienten niedriger als bei Normalpersonen ($p<0.01$), Patienten vor und Patienten nach Therapie unterscheiden sich nicht (p=NS). Die Analyse der Einzelwerte anhand der Verbindungslinien zeigt, daß Patienten im Stadium der Hyperthyreose in 16 von 20 Fällen einen geringeren Steigungswert aufweisen als die jeweilige Bezugsperson aus dem Normalkollektiv.

Die Schnittpunkte sind bei hyperthyreoten Patienten größer als bei Normalpersonen ($p<0.01$).

Die gemeinsame Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt erbringt hier jedoch eine bessere Differenzierung zwischen Normalpersonen und Patienten v.T. als durch die Steigung allein. Nach diesem Verfahren werden 18 hyperthyreote Patienten (90%) als schlechter erkannt (Abb.3.22-3.24).

3.2.2.10. ENDSYSTOLISCHE WANDSPANNUNG VS. MITTSYSTOLISCHE DURCHMESSERVERKÜRZUNG:

Infolge der extrem hohen Streuung zu beiden Seiten des Mittelwertes bei Normalpersonen finden sich keine Unterschiede (p=NS) zwischen den Gruppen (Abb.3.25). Diese starke Streuung wurde bereits in der Korrelation mit dem systolischen Blutdruck gefunden (s. 3.2.2.7).

3.2.2.11. ENDSYSTOLISCHE WANDSPANNUNG VS. RELATIVE SYSTOLISCHE WANDDICKE:

Die Kollektive lassen sich statistisch nicht differenzieren, die Parameter entsprechen denen der Korrelation mit dem systolischen Blutdruck (Abb.3.26).

Abb. 3.22 - 3.24: Zusammenhang zwischen endsystolischer Wandspannung und systolischer Durchmesserverkürzung (DV(s)) bei Normalpersonen und Patienten nach Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.8).

Durch die "gemeinsame Beurteilung von Steigungswert und Schnittpunkt" (vgl. Abb. 3.8 und 3.16) wird im direkten Vergleich mit Normalpersonen bei 18 hyperthyreoten Patienten eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion erkannt.

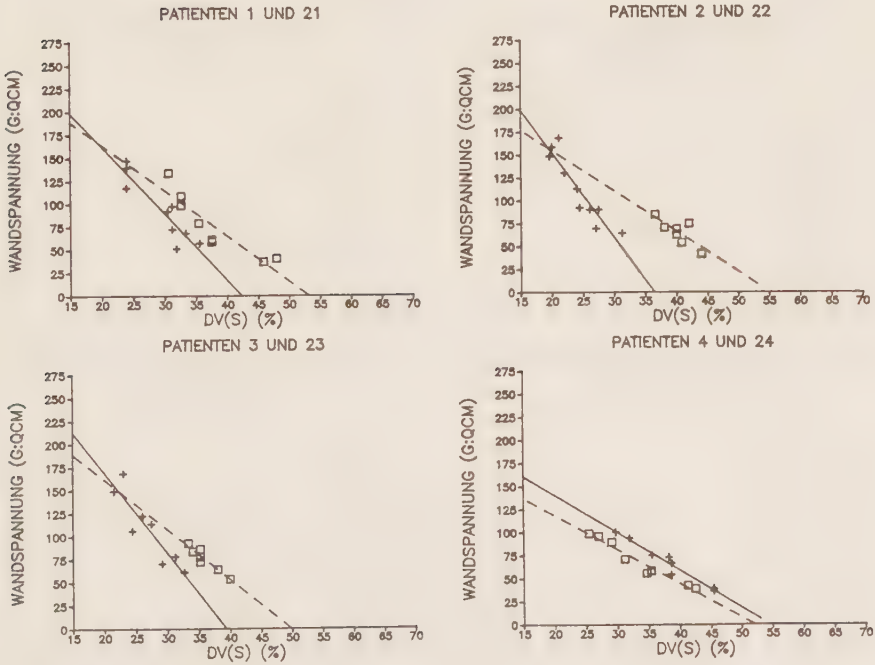


Abb. 3.22

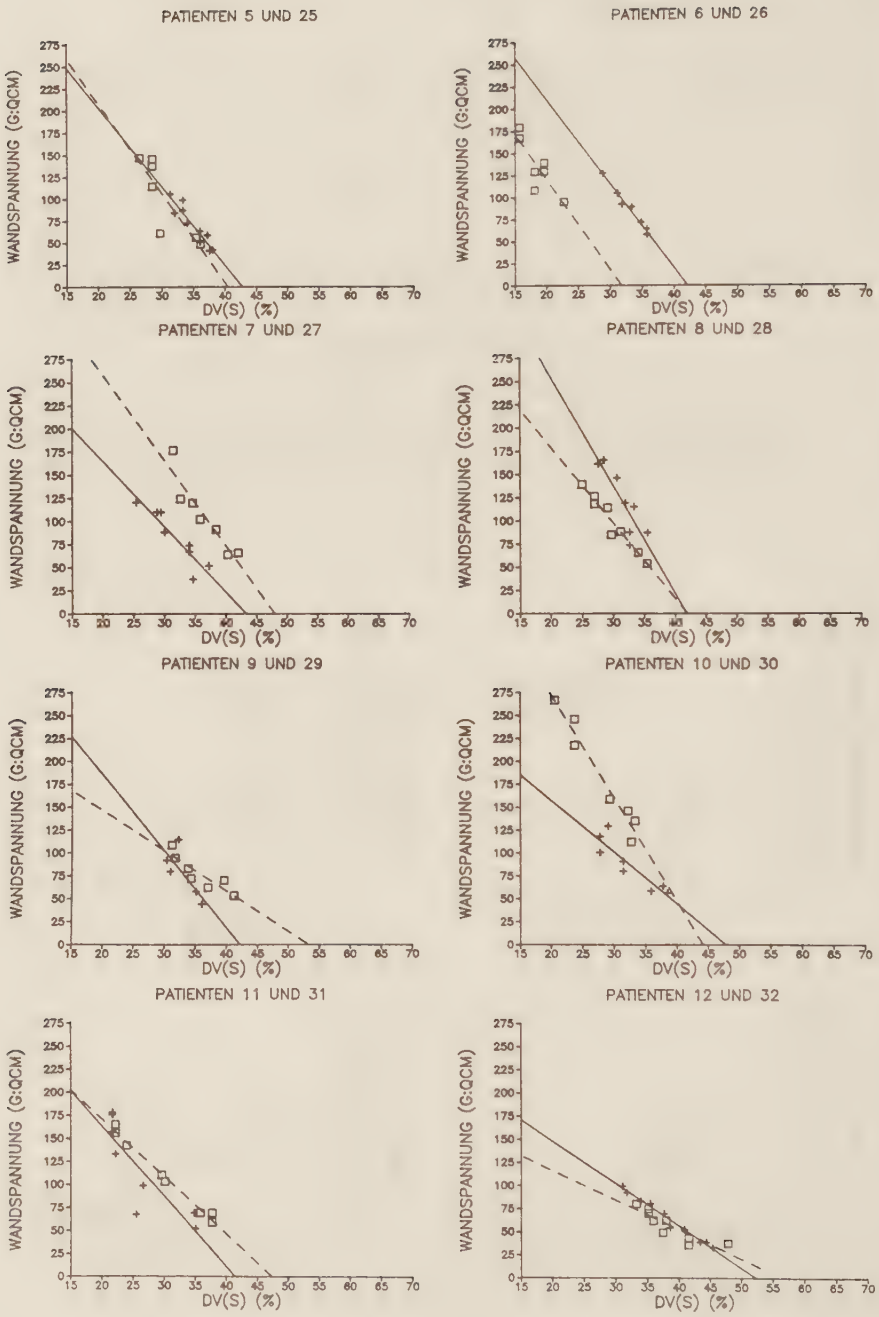


Abb. 3.23: Erläuterungen im Zusammenhang mit Abb. 3.22

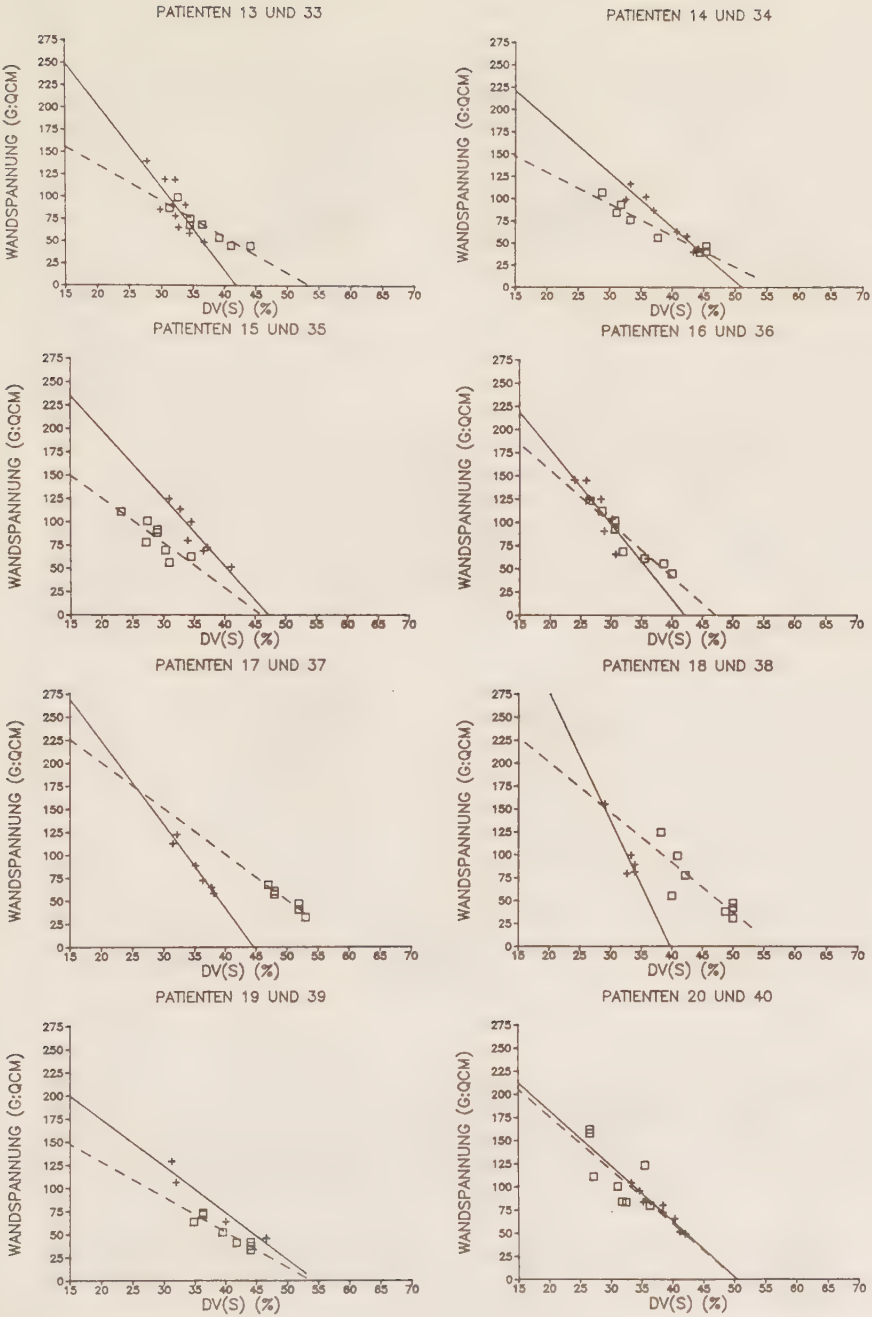


Abb. 3.24: Erläuterungen im Zusammenhang mit Abb. 3.22

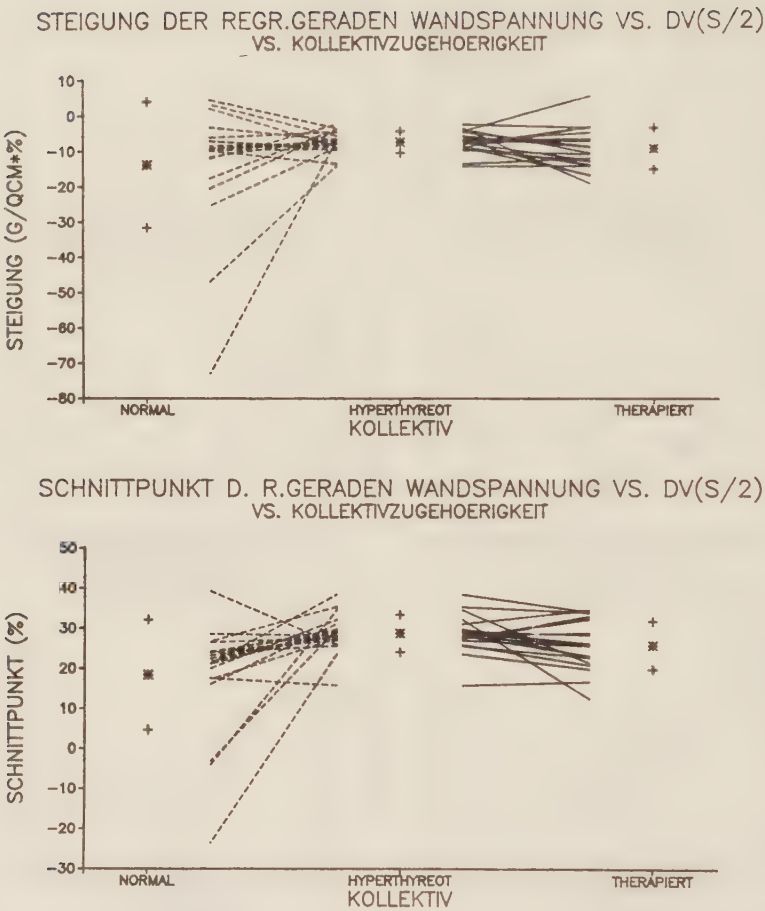
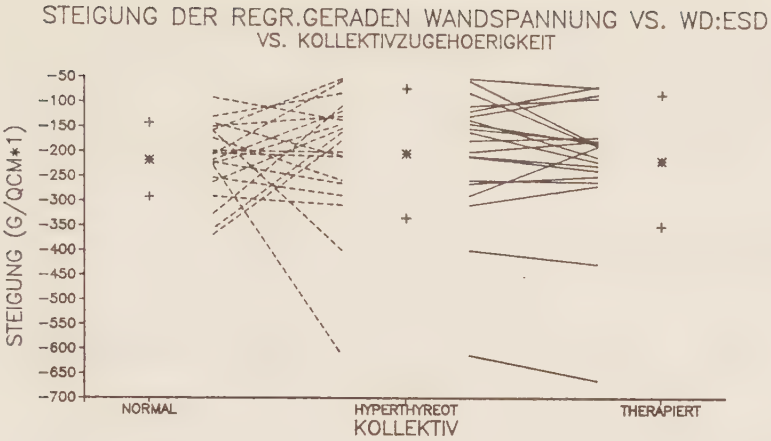


Abb. 3.25: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "endsystolische Wandspannung vs. mittsystolische Durchmesserverkürzung (DV(s/2))" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Bei extrem starker Streuung der Einzelwerte erlauben die Parameter dieser Korrelation keine statistische Unterscheidung zwischen den Kollektiven.



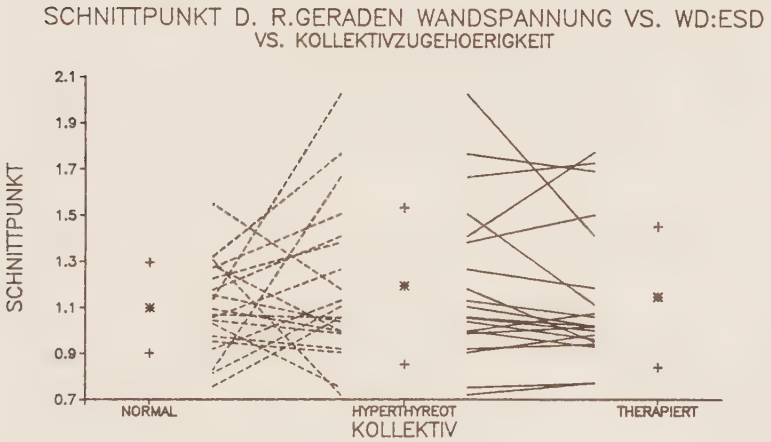


Abb. 3.26: Steigung und X-Achsenschnittpunkt der Regressionsgeraden "endsystolische Wandspannung vs. relative systolische Wanddicke (WD:ESD)" bei Normalpersonen und bei Patienten in den Stadien der Hyperthyreose und der Therapie (Aufbau der Abbildung wie Abb. 3.7).

Eine statistische Trennung der Kollektive durch Parameter dieser Korrelation war nicht möglich.

3.2.3. VERGLEICH DER UNTERGRUPPEN:

3.2.3.1. GRUPPENEINTEILUNG NACH PATHOGENESE:

(Patienten mit Immunopathie vs. Patienten mit Autonomie vs. Normalpersonen, vgl.3.1.3.1.)

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei folgenden Korrelationen:

- Systol. arter. Blutdruck vs. endsystol. Durchmesser
- Systol. arter. Blutdruck vs. syst. Durchmesserverkürzung
- Endsystol. Wandspannung vs. syst. Durchmesserverkürzung

Als repräsentatives Beispiel sollen die Steigungswerte der Korrelation Blutdruck vs. Durchmesserverkürzung näher erläutert werden:

Im Stadium der Hyperthyreose besitzen Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung geringfügig niedrigere Steigungen als Patienten mit Immunthyreopathie (p=NS, Auton.:-4.1+-1.2 , Immun.:-4.7+-1.4 mmHg/%). Im euthyreoten Stadium nach Therapie ergeben sich umgekehrte Verhältnisse (p=NS, Auton.:-4.8+-1.4, Immun.: -4.0+-1.3 mmHg/%).
Die Steigungswerte der Autonomien scheinen sich also während Therapie zu "bessern", die der Immunopathien zu "verschlechtern". Oder anders ausgedrückt: Während vor Therapie Patienten mit Autonomie zu den flacheren Steigungen der Hyperthyreosen im Vergleich mit dem Normalkollektiv ($p<0.05$) beitragen, sind dies nach Therapie vor allem die Patienten mit Immunopathie.
Diese Vermutung entspricht dem bei Analyse der systolischen Durchmesserverkürzung gewonnenen Befund (vgl. 3.1.3.1). Dort wurde bei Autonomien unter Belastung eine tendenziell (p=NS) stärkere Abnahme der Durchmesserverkürzung beobachtet als bei Immunopathien.

Obwohl diese Annahmen nicht durch signifikante Unterschiede zu belegen sind, läßt sich zumindest folgendes feststellen:
Während Immunopathien vor und nach Therapie niedrigere Steigungswerte als Normalpersonen besitzen ($p<0.05$), ist dies bei Autonomien nur im hyperthyreoten Zustand der Fall. Die Steigungsparameter der Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung bessern sich also unter Therapie.

3.2.3.2. GRUPPENEINTEILUNG NACH TITERHÖHE DER SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHEN ANTIKÖRPER:
(3 hohe, 6 mittelhohe, 0 niedrige Titer, vgl. 3.1.3.2)

Patienten mit hohen Titern ließen sich von Patienten mit negativem Ak-Befund sowie von Normalpersonen durch die verschiedenen Korrelationsparameter nicht besser unterscheiden als Patienten mit mittelhohen Ak-Titern.

3.2.3.3. GRUPPENEINTEILUNG NACH HÖHE DER T3/T4-WERTE:
(Abstufung nach Höhe und Differenz der T3/T4-Werte, vgl. 3.1.3.3)

Die drei Teststufen (11, 8 und und 6 Patienten) führten mit abnehmender Fallzahl zu einer immer schlechteren Trennung zwischen Patienten und Normalpersonen.

Keine der Stufen ermöglichte durch irgendeinen der Parameter eine bessere Trennung von Normalpersonen als der Vergleich unter Berücksichtigung aller hyperthyreoten Patienten.

3.2.3.4. GRUPPENEINTEILUNG NACH LÄNGE DES ZEITINTERVALLS ZWISCHEN UNTERSUCHUNG VOR UND NACH THERAPIE: (Hyperthyreote vs. therapierte Patienten bei Patienten mit Zeitintervall > 6 Wochen, vgl. 3.1.3.4)

Erneut ließen sich Patienten im Stadium der Hyperthyreose statistisch nicht besser von Patienten nach Therapie trennen, wenn ausschließlich Patienten mit einem Intervall von mindestens 6 Wochen zwischen beiden Untersuchungen berücksichtigt wurden (vgl. 3.1.3.4).

3.2.3.5. GRUPPENEINTEILUNG NACH LEBENSALTER: (Patienten < 41.4 J. vs. > 41.4 J. , < 35 J. vs. > 35 J. , vgl. 3.1.3.5)

In beiden Altersstufen waren ältere von jüngeren Personen durch keinen der Korrelationsparameter statistisch unterscheidbar. Dies gilt für Normalpersonen, Patienten vor und Patienten nach Therapie.

3.2.3.6. GRUPPENEINTEILUNG NACH VORMEDIKATION: (vgl. 3.1.3.6)

Unter Einschluß der fünf Patienten mit ß-Rezeptorenblocker-Medikation gelang die statistische Trennung zwischen Normalpersonen und Patienten mit Hyperthyreose nur noch durch Parameter der Korrelation systolischer arterieller Blutdruck vs. systolische Durchmesserverkürzung.

Eine Unterscheidung durch die Steigungswerte der Korrelationen systol. arterieller Blutdruck vs. endsystol. Durchmesser sowie endsystol. Wandspannung vs. systol. Durchmesserverkürzung war nicht mehr möglich.

3.3. ANALYSE DER BEFUNDE AUS ANAMNESE UND KLINIK:

In diesem Abschnitt erfolgt die Auswertung der anamnestischen und klinischen Befunde im Hinblick auf "spezielle klinische Fragestellungen" (Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome unter Hyperthyreose, anamnestisch-klinische Korrelationen, Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Hyperthyreose). Dabei werden Normalpersonen, Patienten vor und Patienten nach Therapie miteinander verglichen. Soweit sinnvoll, werden Patienten zusätzlich nach pathogenetischen Gesichtspunkten unterschieden (Immunopathie, Autonomie).

Tabelle 3.3 zeigt die absolute Häufigkeit der anamnestischen und klinischen Befunde bei den verschiedenen Gruppen.

3.3.1. ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG:

KLASSISCHE HYPERTHYREOSESYMPTOMATIK:
Unter diesem Stichwort wurden u.a. psychomotorische Unruhe, Wärmeintoleranz, Gewichtsverlust und Durchfälle zusammengefaßt.
Alle Patienten wiesen im Stadium vor Therapie eine geringe (1 Fall) bis ausgeprägte (19 Fälle) Hyperthyreosesymptomatik auf. Patienten mit Immunthyreopathie unterschieden sich dabei nicht von Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung.

Nach Therapie war nur noch bei drei Patienten eine geringgradige Symptomatik vorhanden.

Tabelle 3.3.:

Anamnestische und klinische Befunde und deren absolute Häufigkeit
- bei Normalpersonen (NP), bei Patienten vor (PVT) und bei Patienten nach Therapie (PNT)
- bei Patienten mit Immunopathie (IMM) und bei Patienten mit Autonomie (AUT)

PARAMETER	NP (20)	PVT (20)	PNT (20)	PVT IMM (9)	PVT AUT (11)	PNT IMM (9)	PNT AUT (11)
========== ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG =========							
HYPERTHYR. SYMPT.							
1.keine	20	0	17	0	0	7	10
2.gering	0	1	3	1	0	2	1
3.ausgeprägt	0	19	0	8	11	0	0
HERZINSUFFIZIENZ							
1.Anamnese negativ	20	13	19	7	6	9	10
2.NYHA Grad II	0	7	1	2	5	0	1
3.NYHA Grad III-IV	0	0	0	0	0	0	0
ORTHOPNOE							
1.nein	20	14	5	7	7	9	10
2.ja	0	6	1	2	4	0	1
KARDIALE OEDEME							
1.nein	20	17	4	7	10	9	11
2.ja	0	3	0	2	1	0	0
ARRHYTHMIE-KLASSE							
1.keine	20	10	20	2	8	9	11
2.Tachyk.,unreg.	0	0	0	0	0	0	0
3.Tachyk.,regelm.	0	10	0	7	3	0	0
4.Bradykardien	0	0	0	0	0	0	0
ARRHYTHMIE-FORM							
1.keine	20	10	20	2	8	9	11
2.anfallsweise ohne Folgestör.	0	9	0	6	3	0	0
3.anfallsweise mit Folgestör.	0	0	0	0	0	0	0
4.permanent	0	1	0	1	0	0	0
ANGINA PECTORIS							
1.nein	20	20	20	9	11	9	11
2.ja	0	0	0	0	0	0	0
ANDERE KARDIALE VORERKRANKUNGEN							
1.nein	20	20	20	9	11	9	11
2.ja	0	0	0	0	0	0	0
ATYP. HERZSCHMERZ							
1.nein	20	17	20	9	8	9	10
2.ja	0	3	0	0	3	0	1
HYPERTONUS (ART.)							
1.nein	20	17	18	9	8	9	9
2.ja	0	3	2	0	3	0	2

Tabelle 3.3 (Fortsetzung):

PARAMETER	NP (20)	PVT (20)	PNT (20)	PVT IMM (9)	PVT AUT (11)	PNT IMM (9)	PNT AUT (11)
MUSKELSCHWÄCHE							
1.keine	20	18	19	9	9	9	10
2.gering	0	2	1	0	2	0	1
3.ausgeprägt	0	0	0	0	0	0	0
STRUMA							
1.nein	15	2	-	2	0	-	-
2.Grad 0	5	7	-	2	5	-	-
3.Grad I	0	7	-	4	3	-	-
4.Grad II	0	4	-	1	3	-	-
5.Grad III	-	-	-	0	0	-	-
KNOTEN							
1.nicht tastbar	18	14	-	8	6	-	-
2.tastbar	2	6	-	1	5	-	-
SCHWIRREN							
1.nicht tastbar	20	11	-	4	7	-	-
2.tastbar	0	9	-	5	4	-	-
E. OPHTHALMOPATHIE							
1.nein	20	16	17	6	10	7	10
2.ja	0	4	3	3	1	2	1
2.1 Protrus.bulbi	0	3	3	2	1	2	1
2.2 Lidödem	0	1	0	1	0	0	0
2.3 Augenmusk.par.	0	0	0	0	0	0	0
SONSTIGE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE							
LABOR							
MIKROSOMALE AK							
1.negativ	-	8	1				
2.niedrige Titer	-	2	3				
3.mittelhohe Tit.	-	4	0				
4.hohe Titer	-	3	1				
SCHILDDR.STIM. AK							
1.negativ	-	7	3				
2.niedrige Titer	-	0	0				
3.mittelhohe Tit.	-	4	1				
4.hohe Titer	-	0	0				
THYREOGLOB. AK							
1.negativ	-	12	3				
2.niedrige Titer	-	2	1				
3.mittelhohe Tit.	-	2	1				
4.hohe Titer	-	1	0				
EKG							
LAGETYP							
1.überdr.Linkstyp	0	0	-	0	0	-	-
2.Linkstyp	4	4	-	2	2	-	-
3.Indiff.typ	5	9	-	4	5	-	-
4.Steiltyp	6	7	-	3	4	-	-
5.Rechtstyp	0	0	-	0	0	-	-
RÖNTGEN-THORAX							
THORAXFORM							
1.normal	13	8	-				
2.leptosom	4	2	-				

Tabelle 3.3 (Fortsetzung):

PARAMETER	NP	PVT	PNT	PVT IMM	PVT AUT	PNT IMM	PNT AUT
	(20)	(20)	(20)	(9)	(11)	(9)	(11)
3.pyknisch	2	3	-				
4.Flachthorax	1	2	-				
5.Trichterbrust	0	5	-				
6.Emphysemthorax	0	0	-				
THORAX- : HERZ-							
TRANSVERS.DURCHM.							
1.QUOTIENT - 2	20	13	-	9	4	-	-
2.QUOTIENT - 2	0	7	-	0	7	-	-
ECHOKARDIOGRAMM							
MITRALKLAPPEN-							
PROLAPS							
1.nicht vorhanden	17	14	14	5	9	5	9
2.spätsystolisch	1	2	2	1	1	1	1
3.holosystolisch	0	0	0	0	0	0	0
4.Prolapsverdacht	2	4	4	3	1	3	1
PROLAPS/-VERDACHT							
1. nein	17	14	14				
2. ja	3	6	6				
2.1 vor Belastung	2	6	6				
2.2 bei Belastung	3	6	6				
2.3 nach Belast.	2	6	6				
BESCHWERDEN							
BEI BELASTUNG							
1. nein	14	17	17				
2. ja	6	3	3				
2.1 Druck i.Hals	2	0	0				
2.2 Druck i.Brust	1	1	1				
2.3 Druck i.Bauch	3	0	1				
2.4 Kopfschmerz	2	1	1				
2.5 Dyspnoe	0	1	2				
2.6 vorzeitiger Abbruch	0	0	0				
2.7 Medikation wegen Beschw.	1	0	0				
2.8 Beschwerden nach Erholung	0	0	0				
SVES							
1.keine	16	15	17				
2.bereits in Ruhe	0	1	1				
3.erst bei Belast	4	4	2				
VES							
1.keine	18	19	19				
2.bereits in Ruhe	1	0	0				
3.erst bei Belast	1	1	1				
ANGIOTENSIN-DOSIS							
1. 2000 ng/min	12	8	7				
2. 3000 ng/min	6	6	7				
3. 4000 ng/min	2	4	3				
4. 5000 ng/min	0	1	1				
5. 6000 ng/min	0	1	2				

BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ:
Patienten im Stadium der Hyperthyreose besaßen eine deutlich erhöhte Herzfrequenz sowie eine vergrößerte Blutdruckamplitude ($p<0.01$, vgl. 3.1.2.1). Dies galt für "Immunopathien" und "Autonomien" gleichermaßen.

HERZINSUFFIZIENZZEICHEN:
Vor Therapie hatten 7 Patienten Zeichen der Herzinsuffizienz Grad II (Klassifizierung nach New York Heart Association, 1964). Davon klagten 6 Patienten über Orthopnoe, bei 3 Patienten fanden sich kardiale Ödeme.
Herzinsuffizienzzeichen kamen bei Patienten mit Autonomie häufiger vor (5 Fälle) als bei Patienten mit Immunopathie (2 Fälle).
Nach Therapie bestanden derartige Symptome nur noch bei einem Patienten.

KARDIALE ARRHYTHMIEN:
Hyperthyreote Patienten berichteten in 10 Fällen von regelmäßigen Tachykardien. Dazu zählten Immunopathien häufiger (7 Fälle) als Autonomien (3 Fälle).
Die Tachykardien traten entweder anfallsweise ohne Folgestörung auf (9 Fälle) oder waren permanent vorhanden (1 Fall).
Unter Therapie verschwanden die Arrhythmien in allen Fällen.

ANGINA PECTORIS, ANDERE KARDIALE VORERKRANKUNGEN, ATYPISCHER HERZSCHMERZ, ARTERIELLE HYPERTONIE:
Bei keinem Patienten lagen eine Angina pectoris oder andere kardiale Vorerkrankungen vor.
Je 3 Patienten gaben anamnestisch atypische Herzschmerzen und arterielle Hypertonie an. Nur bei einem dieser Pa-

tienten war am Untersuchungstag ein erhöhter Blutdruck (RR ≥ 160/95 mmHG) feststellbar (Patient 17, 170/80 mmHg).

MUSKELSCHWÄCHE:
Vor Therapie klagten 2 Patienten über eine geringgradige Muskelschwäche, davon besserte sich ein Fall unter Therapie. Beide Patienten hatten gleichzeitig Herzinsuffizienzzeichen (vgl. 3.3.1.3) und gehörten zur Gruppe der Autonomien.

HERZSPITZENSTOß UND AUSKULTATION:
Bei keinem Patienten ergaben sich normabweichende Befunde.
Ein systolisches vitienuntypisches Herzgeräusch war bei 9 Patienten vorhanden, hingegen nur bei 4 Normalpersonen.

STRUMA, KNOTEN, SCHWIRREN:
Eine vergrößerte Schildrüse war bei 18, Knoten waren bei 6, Schwirren bei 9 Patienten tastbar.

ENDOKRINE OPHTHALMOPATHIE:
Bei 4 hyperthyreoten Patienten fanden sich Zeichen der endokrinen Ophthalmopathie (3 Fälle mit Protrusio bulbi, 1 Fall mit Lidödem, keine Augenmuskelparesen).
Davon zählten 3 Patienten zur Gruppe der Immunothyreopathien, nur einer hingegen zu den funktionellen Autonomien.
Nach Therapie bestand dieser Zustand bei 3 Patienten weiterhin.

3.3.2. SONSTIGE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE:

3.3.2.1. LABOR:

SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHE ANTIKÖRPER:
Bei Normalpersonen wurden keine Antikörperbestimmungen durchgeführt.
Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung wiesen in 8 Fällen negative Antikörperbefunde auf. Bei den Patienten 30, 38 und 39 aus der Gruppe der Autonomien wurde die Diagnose anhand der Klinik (Knoten), der Höhe der T3/T4-Titer und dem szintigraphischen Befund gestellt und auf die Bestimmung der Antikörper verzichtet.
Patienten mit Immunopathie hatten in 4 Fällen nach Therapie niedrigere Titer als vor Therapie, in einem Fall blieben die Titer gleichhoch und in weiteren 4 Fällen wurden Antikörper nach Therapie nicht mehr bestimmt.

T3/T4-WERTE:
Die Höhe der T3/T4-Werte wurde für das Gesamtkollektiv al-ler untersuchten Personen mit folgenden Parametern korreliert:
- Grad der Hyperthyreosesymtomatik
- Herzfrequenz
- Titer schilddrüsenspezifischer Antikörper
- Steigungen der Regressionsgeraden aus Abschnitt 3.2 .

T3- bzw. T4-Werte korrelierten mit dem Grad der Hyperthyreosesymptomatik (Koeffizienten r=0.74 bzw. 0.75) und mit der Höhe der Herzfrequenz (r=0.42 bzw. 0.50).
Bei allen Antikörpern und Steigungen lagen die Korrelationskoeffizienten unter r=0.2 . Es besteht daher insbesondere kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Höhe der T3/T4-Werte und echokardiographischen Funktionsparametern (Steigungen).

3.3.2.2. EKG:

Weder zwischen Normalpersonen und hyperthyreoten Patienten noch zwischen Patienten mit Immunopathie und solchen mit Autonomie waren Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Lagetypen festzustellen.
Insbesondere traten bei Patienten vor Therapie keine Verschiebungen im Sinne einer Links- oder Rechtsherzbelastung auf. Alle 7 Patienten mit ausgeprägter Hyperthyreosesymptomatik und Herzinsuffizienzzeichen (Grad II, NYHA) besaßen alters- und konstitutionsentsprechende Lagetypen.

3.3.2.3. RÖNTGEN-THORAX:

THORAXFORM:
Flachthorax und Trichterbrust waren bei Patienten (7 Fälle) häufiger vertreten als bei Normalpersonen (1 Fall).

THORAX- : HERZTRANSVERSALDURCHMESSER:
Unter allen untersuchten Personen traten insgesamt 7 Fälle mit verbreitertem Herzschatten auf (Thorax- : Herztransversaldurchmesser > 2). Diese gehörten ausschließlich der Gruppe der hyperthyreoten Patienten mit Autonomie an.

Als Ursache hierfür sind pathogenetische Gesichtspunkte in Betracht zu ziehen, da in der Gruppe der Autonomien ebenfalls gehäuft Herzinsuffizienzzeichen auftraten (vgl. 3.3.1). Weiterhin könnte das Lebensalter zu dieser Verteilung beigetragen haben, da sowohl diese 7 Patienten als auch die übrige Gruppe der Autonomien über dem Durchschnittsalter aller untersuchten Personen lagen.

Die Höhe der T3/T4-Werte, die anamnestisch ermittelte Dauer seit Erkrankungsbeginn sowie die Ausprägung der Hyperthyreosesymptomatik scheinen bei der Verteilung der pathologischen Fälle keine Rolle gespielt zu haben: Die Fälle mit Verbreiterung des Herzschattens zeigten sich in entsprechenden Untergruppen stets gleichmäßig verteilt.

3.3.2.4. ECHOKARDIOGRAMM :

MITRALKLAPPENPROLAPS:
Bei Normalpersonen wurde in einem Fall (5%) ein sicherer Prolaps und in zwei Fällen (10%) ein Prolapsverdacht diagnostiziert.
Bei Patienten fanden sich diese Diagnosen exakt doppelt so häufig (zwei Fälle mit sicherem Prolaps ((10%)), vier Fälle mit Prolapsverdacht ((20%))).

In einem Fall wurde der Verdacht auf Mitralklappenprolaps erst unter Blutdrucksteigerung mittels Angiotensin II gestellt, während dies in Ruhe und nach Erholung nicht möglich war.

Bei Patienten mit Immunopathie wurde der Verdacht auf einen Prolaps häufiger geäußert (3 Fälle) als bei Patienten mit Autonomie (1 Fall). Die Ursache hierfür dürfte jedoch im geringeren Durchschnittsalter der Immunopathien zu suchen sein: Bei allen 3 Fällen handelte es sich um Frauen unter 30 Jahren.

Den Einfluß der Thoraxform auf das Auftreten eines Mitralklappenprolapses verdeutlichen folgende Zahlen:
Von 21 untersuchten Personen mit normaler Thoraxform hatten 5 einen Prolaps oder -verdacht (24%, 2 NP, 3 PVT). In 6 Fällen mit leptosmer Form ergaben sich 3 positive Diagnosen (50%, 1 NP, 1 PVT), in 5 Fällen mit pyknischer

Form dagegen keine. Auf 8 Patienten mit Flachthorax oder Trichterbrust entfiel ein positiver Befund (12.5%, 1 PVT).
Leptosome und flache Thoraxformen führen also häufiger zu einer positiven Diagnose als normale und pyknische Formen.

BESCHWERDEN UNTER ANGIOTENSIN:
Normalpersonen äußerten in 6 Fällen, Patienten vor und Patienten nach Therapie in jeweils 3 Fällen Beschwerden während der Blutdrucksteigerung mittels Angiotensin II. Diese wurden als Druckgefühl im Hals (insgesamt 2 Fälle), im Thorax (3 Fälle) oder im Abdomen (4 Fälle), als Kopfschmerz (4 Fälle) und als Dyspnoe (3 Fälle) beschrieben.

Bei keiner der untersuchten Personen mußte die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden, lediglich bei einer Normalperson (Nr. 19) wurde wegen starker Kopfschmerzen medikamentös interveniert (Euphyllin, 0.24g).
In keinem Fall bestanden die Beschwerden nach Erholung fort.

EXTRASYSTOLIE:
Bei Normalpersonen und Patienten traten Extrasystolen in gleicher Häufigkeit auf (ventrikulär wie supraventrikulär).

Supraventrikuläre Extrasystolen (12 Fälle) fanden sich häufiger als ventrikuläre (4 Fälle), ventrikuläre Salven kamen nicht vor.
In 13 von insgesamt 16 Fällen waren Extrasystolen erst unter Blutdrucksteigerung festzustellen (10 von 12 SVES, 3 von 4 VES).

Das Auftreten von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen wurde einzeln mit echokardiographischen Funktionsparametern korreliert (ESD und DV(s) jeweils in Ruhe und unter maximaler Belastung, Steigungen der Regressionsgeraden aus den Korrelationen RRsyst vs. ESD, RRsyst vs. DV(s) und WS(s) vs. DV(s)).
Alle Korrelationskoeffizienten lagen unter einem Wert von r=0.3. Aus echokardiographischen Funktionsparametern kann daher kein sicherer Rückschluß auf das Vorkommen von Extrasystolen gezogen werden.

ANGIOTENSIN II - DOSIS:
Für jede untersuchte Person wurde diejenige Angiotensin-Dosis bestimmt, die für eine ausreichende Blutdrucksteigerung (um mindestens 35 mmHg) erforderlich war.

Patienten vor und Patienten nach Therapie hatten sowohl einen höheren Mittelwert als auch einen größeren Streubereich als Normalpersonen (NP 2500+-680 mit range 2000-4000, PVT 3050+-1140 mit range 2000-6000, PNT 3200+-1280 mit range 2000-6000 ng/min).

ECHOKARDIOGRAPHISCHE FUNKTIONSPARAMETER:
(KORRELATION MIT LEBENSALTER)
Das Lebensalter der Patienten verschiedener Kollektive (Normalpersonen, Pat. vor, Pat. nach Therapie, alle untersuchten Personen) wurde mit folgenden Parametern korreliert:

- ESD, ESD:BSA, ES-Abstand und DV(s) jeweils in Ruhe und unter maximaler Belastung
- Steigungen der Regressionsgeraden RRsyst vs. ESD, RRsyst vs. DV(s), WS(s) vs. DV(s).

Keiner der Korrelationskoeffizienten überschritt einen Wert von $r=0.3$.
Der nicht vorhandene unmittelbare Zusammenhang zwischen Alter und echokardiographischen Funktionsparametern entspricht den Ergebnissen in 3.2.3.5 (Kein Unterschied beim Vergleich verschiedener Altersgruppen).

ECHOKARDIOGRAPHISCHE FUNKTIONSPARAMETER:
(KORRELATION MIT HERZFREQUENZ)
Die Untersuchung der Korrelation zwischen Herzfrequenz und endsystolischem Durchmesser (sowie -Index) bei jeder einzelnen untersuchten Person lieferte bis auf wenige Ausnahmen hohe Korrelationskoeffizienten ($r>0.77$).

Eine generelle Korrelation zwischen Herzfrequenz und Durchmesser unter Berücksichtigung aller untersuchten Personen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($r<0.3$).
Das gleiche Resultat ergab die Prüfung einer Korrelation zwischen Ruhe-Herzfrequenz und Ruhe-Durchmesser aller untersuchten Personen.
Diese Befunde dürften durch die großen Unterschiede in Ausgangsblutdruck, -herzfrequenz und -durchmesser der Patienten zu erklären sein.

3.4. ZUSAMMENFASSUNG WICHTIGER ERGEBNISSE IM SINNE DER FRAGESTELLUNG:

3.4.1. LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION BEI HYPERTHYREOSE:

Echokardiographische Standardgrößen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion waren nicht in der Lage, zwischen Normalpersonen, Patienten vor und Patienten nach Therapie signifikant zu unterscheiden.

Nachlast-unabhängige Parameter ermöglichten keine Unterscheidung zwischen Patienten vor und Patienten nach Therapie, trennten jedoch signifikant zwischen Normalpersonen und Patienten vor Therapie:
Patienten im Stadium der Hyperthyreose besaßen Regressionsgeraden mit flacherer Steigung bei den Korrelationen zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und endsystolischem Durchmesser ($p<0.05$), zwischen systol. arter. Blutdruck und systol. Durchmesserverkürzung ($p<0.01$) und zwischen endsystol. Wandspannung und systol. Durchmesserverkürzung ($p<0.01$).
Die flacheren Steigungswerte bei Hyperthyreose sind dabei als Maß für eine Verminderung der linksventrikulären Kontraktilitätsreserve anzusehen.

3.4.2. EINFLUß KLINISCH BEIGEORDNETER FAKTOREN:

"Immunopathien" weisen vor und nach Therapie niedrigere Steigungswerte ($p<0.05$) als Normalpersonen auf, "Autonomien" lassen sich nur im hyperthyreoten Zustand von gesunden Probanden unterscheiden ($p<0.05$).
Eine Besserung der Steigungswerte unter Therapie tritt daher nur bei Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkran-

kung auf.
Unter Einschluß von fünf Patienten mit ß-Rezeptorenblocker-Medikation gelang die statistische Trennung zwischen Normalpersonen und Patienten mit Hyperthyreose nur noch durch eine der drei "sensiblen" Korrelationen.
Innerhalb des Patientenkollektivs blieb die linksventrikuläre Funktion unbeeinflußt von dem Ausmaß der T3/T4-Werterhöhung, der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper, der Therapiedauer und dem Lebensalter.

3.4.3. AUSSAGEKRAFT DER FUNKTIONSPARAMETER:

Folgende Steigungsparameter der Druck-Durchmesser-Relation besaßen die höchste Sensitivität gegenüber Veränderungen der myokardialen Kontraktilität:
- Syst. art. Blutdruck vs. endsyst. Durchmesser
- Syst. art. Blutdruck vs. syst. Durchmesserverkürzung
- Endsyst.Wandspannung vs. syst. Durchmesserverkürzung

Die Berechnung des endsystolischen Durchmesserindex unter Berücksichtigung der Körperoberfläche sowie die Verwendung des mittsystolischen Durchmessers erbrachte keine methodischen Vorteile.

Korrelationen zwischen dem Blutdruck (bzw. der Wandspannung) und dem Prä-Ejektions-Durchmesser, dem ES-Abstand oder der relativen systolischen Wanddicke erscheinen wenig sinnvoll.

Eine Unterscheidung durch die X-Achsenschnittpunkte der jeweiligen Regressionsgeraden war nicht möglich.
Eine Bewertung der linksventrikulären Funktion anhand einer gemeinsamen Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt verringerte den Unterschied zwischen Normalpersonen und Patienten mit Hyperthyreose.

3.4.4. HÄUFIGKEIT KARDIOVASKULÄRER SYMPTOME:

Patienten mit Hyperthyreose besaßen eine deutlich erhöhte Herzfrequenz sowie eine vergrößerte Blutdruckamplitude ($p<0.01$).
Die Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome unter Hyperthyreose (50% regelmäßige Tachykardien, 45% vitienuntypische systolische Herzgeräusche, 35% Herzinsuffizienzzeichen NYHA II, 15% atypische Herzschmerzen) entsprach den aus Lehrbüchern der Pathophysiologie und Endokrinologie bekannten Fakten.
Insbesondere fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Immunthyreopathie und Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung.

3.4.5. ANAMNESTISCH-KLINISCHE KORRELATIONEN:

LABORWERTE:
Die Höhe der T3/T4-Werte war positiv korreliert mit dem Grad der Hyperthyreosesymptomatik ($r=0.74$) und der Höhe der Herzfrequenz ($r=0.50$), nicht hingegen mit der Höhe der Antikörper-Titer ($r<0.2$). Insbesondere fand sich kein unmittelbarer linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der T3/T4-Werte und der Größe der Steigungsparameter ($r<0.2$).

EKG:
Bei Patienten mit Hyperthyreose waren im Vergleich zu Normalpersonen keine Verschiebungen der Lagetypen des EKG erkennbar.

RÖNTGEN-THORAX:
Im Röntgen-Thorax waren pathologische Thorax- : Herztransversaldurchmesser ausschließlich bei Patienten fest-

zustellen (7 Fälle). Diese gehörten alle der Gruppe der Autonomien an und wiesen ein höheres Lebensalter auf als der Durchschnitt aller untersuchten Personen. In diesen Fällen mit Verbreiterung des Herzschattens war kein Zusammenhang mit der Höhe der T3/T4-Werte, mit der anamnestisch ermittelten Dauer seit Erkrankungsbeginn sowie mit der Ausprägung der Hyperthyreosesymptomatik erkennbar.

ECHOKARDIOGRAMM:
Im Echokardiogramm konnte kein unmittelbarer linearer Zusammenhang zwischen echokardiographischen Funktionsparametern und dem Lebensalter, der Höhe der Herzfrequenz oder der Häufigkeit von Extrasystolen (SVES und VES) ermittelt werden.

3.4.6. PRÄVALENZ DES MITRALKLAPPENPROLAPS:

Bei Patienten mit Hyperthyreose wurde in zwei Fällen (10%) ein sicherer Prolaps diagnostiziert und in weiteren vier Fällen ein Prolapsverdacht geäußert.
Bei Normalpersonen fanden sich diese Diagnosen exakt halb so häufig (ein Fall mit sicherem Prolaps ((5%)), zwei Fälle mit Prolapsverdacht).
Leptosome und flache Thoraxformen führten dabei häufiger zu einer positiven Diagnose als normale und pyknische Formen.

4. DISKUSSION:

Die Diskussion gliedert sich in Methodenkritik (4.1), Diskussion der Ergebnisse (4.2) und klinische Relevanz (4.3).

4.1. METHODENKRITIK:

REPRODUZIERBARKEIT:
Die Auswertung und Interpretation echokardiographischer Messungen setzt deren Reproduzierbarkeit voraus.
Clark (50) schlug eine Unterteilung in Meßvariabilität (Variabilität verschiedener Registrierungen während einer Untersuchung) und Verlaufsvariabilität (Variabilität mehrerer Untersuchungen im zeitlichen Verlauf) vor. In seiner mit Herzkranken durchgeführten Studie ergaben sich annähernd gleiche Werte für beide Formen der Variabilität, die für den enddiastolischen Durchmesser 2.6%-2.9% und für die systolische Durchmesserverkürzung 9.7%-11.6% betrugen (Prozentzahlen stellen den "mean coefficient of variation" dar, errechnet als Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert der jeweiligen Meßgröße).
Lapido (125) erhielt in einer vorwiegend an gesunden Probanden durchgeführten Verlaufsstudie ähnliche Ergebnisse (3.2%-4.4% Variabilität der Ventrikeldurchmesser).
Borow (32) schließlich untersuchte 8 Normalpersonen je zweimal und fand den Steigungswert der Druck-Durchmesser-Relation im hohen Maße reproduzierbar (Variabilität von maximal 7.2%).
Trotz hoher Reproduzierbarkeit ist für die Verlaufsbeobachtung einzelner Patienten eine vorsichtige Interpretation zu fordern, falls nur geringe Änderungen vorliegen.

KONTRAKTILER ZUSTAND:
Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion setzt ferner einen konstanten kontraktilen Zustand während der Nachlasterhöhung voraus.
Angiotensin II wurde unter der Annahme verwendet (vgl. 2.1.2), daß das Hormon entweder keine Wirkung auf die kardiale Inotropie ausübt oder aber einen Effekt besitzt, der im Verlauf der Untersuchung konstant und für alle untersuchten Personen gleich ist. Auf diese Weise wird die Unterscheidung zwischen Normalpersonen und Patienten mit verminderter Myokardkontraktilität nicht beeinträchtigt.
Durch Angiotensin oder durch Belastung könnten ferner reflektorische Änderungen des Sympathikus- bzw. Parasympathikustonus hervorgerufen werden. Diese haben jedoch nur geringe Auswirkungen auf den kontraktilen Zustand (90, 190).
Marsh (137) und Borow (30) konnten keinen Hysterese-Effekt beim Vergleich der Druck-Durchmesser-Punkte unter Steigerung der linksventrikulären Nachlast einerseits und dem darauffolgendem Abfall bis zum Ausgangszustand andererseits feststellen. In der vorliegenden Untersuchung fand sich dagegen ein gering ausgeprägtes "Nachhinken" der linksventrikulären Meßgrößen im Stadium der Erholung (vgl. 3.1.1) im Vergleich zu den Ausgangswerten.
Es wurde nicht der Versuch unternommen, eine getrennte lineare Regession des "aufsteigenden" und "abfallenden" Schenkels der Druck-Durchmesser-Relation durchzuführen. Unter Berücksichtigung der Meßwerte beider Schenkel konnten jedoch Korrelationskoeffizienten ermittelt werden, die auf eine starke Linearität hinwiesen (RRsyst vs. ESD, RRsyst vs. DV(s) und WS(s) vs. DV(s) jeweils mit $r \approx 0.85$ für jedes der drei Kollektive).
Dies legt den Schluß nahe, daß der oben beschriebene Effekt zu vernachlässigen ist und durch die Steigungen der ermittelten Regressionsgeraden ein konstanter inotro-

per Zustand beschrieben wird.

ECHOKARDIOGRAPHISCHE MESSUNGEN:
Die Anwendung Nachlast-unabhängiger Parameter stützt sich auf die Annahme, daß echokardiographisch gemessene Durchmesser ein repräsentatives Maß der linksventrikulären Volumina darstellen. Diese Annahme wird durch die enge Korrelation zwischen echokardiographisch gemesssenen Durchmessern und angiokardiographisch ermittelten Volumina bestätigt (20, 82, 164).

Darüber hinaus mußte angenommen werden, daß punktuelle echokardiographische Messungen der linksventrikulären Durchmesser repräsentativ für den globalen Funktionszustand des linken Ventrikels sind.
Einerseits können segmentale myokardiale Kontraktionsstörungen die Zuverlässigkeit echokardiographischer Messungen beeinträchtigen (214, 229). Diese konnten mittels zweidimensionaler Echokardiographie ausgeschlossen werden.
Andererseits wird die endsystolische Faserlänge nicht nur von dem jeweiligen kontraktilen Zustand, sondern auch von der Herzgröße bestimmt. Die Verwendung des endsystolischen Durchmessers und des um die Körperoberfläche korrigierten endsystolischen Durchmesserindex führte jedoch zu übereinstimmenden Ergebnissen.
Ein Einfluß geometrischer Faktoren auf die Ergebnisse konnte daher weitgehend ausgeschlossen werden.

SYSTOLISCHER ARTERIELLER BLUTDRUCK:
In der vorliegenden Studie wurde der über Blutdruckmanschette gemessene systolische arterielle Blutdruck verwendet, um die Steigungswerte der endsystolischen Druck-Durchmesser-Relation zu bestimmen. Dabei werden

methodologische Probleme durch uneinheitliche Meinungen über die Bestimmung des endsystolischen Drucks aufgeworfen (Druck am Ende der Austreibungszeit - systolischer Spitzendruck; invasive - nichtinvasive Messung).

Suga und Sagawa wiesen wiederholt darauf hin, daß die Steigung der Druck-Volumen-(bzw. Durchmesser-)Beziehung zu dem systolischem Zeitpunkt bestimmt werden solle, an dem der Quotient aus ventrikulärem Druck und Volumen sein Maximum erreicht (182, 206, 208, 209).

In den meisten klinischen Studien wurde dieses Verfahren jedoch vereinfacht, indem nach dem besten Äquivalent für den im Angiokardiogramm schlecht abgrenzbaren endsystolischen Druck gesucht wurde:
Iizuka stellte fest, daß das Ende der Systole in den Lehrbüchern der Physiologie und Kardiologie als der Zeitpunkt definiert sei, zu dem sich die Aortenklappe schließe. Dieser Zeitpunkt entspreche dem Ende der Austreibungsphase (115, 116). Unter dieser Annahme verwendeten einige Autoren den Druck am Ende der Austreibungsphase als Maß für den endsystolischen Druck und bestimmten diesen durch invasive Messung des Aortendruckes. Die Inzisur des Aortendruckes wurde dabei zur eindeutigen Markierung des Endes der Austreibungsphase herangezogen (99, 137, 141).
Dieser Ansatz blieb jedoch nicht unwidersprochen. Wiggers wies darauf hin, daß der ventrikuläre Druck am Ende der Austreibungsphase häufig noch ansteige, während der Aortendruck bereits falle (224). Der endsystolische Ventrikeldruck könne daher durch den Aortendruck zum Zeitpunkt der Inzisur unterschätzt werden. Rushmer (179) und Horwitz (110) fanden ein ventrikuläres Druckplateau am Ende der Systole, so daß endsystolischer Druck und systolischer Spitzendruck annähernd identisch seien. Dies veranlaßte eine Reihe von Autoren, den endsystolischen

Druck durch den systolischen Spitzendruck zu ersetzen, der ventrikulär oder aortal leicht meßbar ist (99, 141, 146). Nivatpumin (146) konnte dabei eine enge Korrelation (r=0.99) zwischen den nach Suga errechneten Steigungswerten und den Werten nachweisen, die unter Verwendung des systolischen Spitzendrucks ermittelt wurden.

Weitere Vereinfachungsversuche bestanden darin, eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung des endsystolischen Durchmessers zu entwickeln:
Marsh (137) ermittelte den arteriellen Blutdruck mittels Blutdruckmanschette und bezog den systolischen und diastolischen Druck auf den höchsten und tiefsten Punkt einer simultan registrierten Karotispulskurve. Als endsystolischen Druck nahm er den auf die Inzisur interpolierten Druckwert an. Die Aussagekraft dieser Methode war zuvor durch einen Vergleich mit intraarteriellen Messungen bestätigt worden (200). Es gelang Marsh, eine enge Korrelation (r=0.97) zwischen dem auf diese Weise bestimmten endsystolischen Druck und dem gleichzeitig invasiv gemessenen endsystolischen Druck nachzuweisen. Ferner konnten Marsh (137) und Borow (30) in Studien mit gesunden Probanden zeigen, daß die nichtinvasiv ermittelten Steigungen der Druck-Durchmesser-Relation hochsensitiv auf Änderungen des kontraktilen Zustands reagieren.
Reichek (170) bestimmte in einer Studie mit herzkranken Personen gleichzeitig den systolischen arteriellen Druck mittels Blutdruckmanschette und den endsystolischen Druck invasiv. Dabei fand er hohe Korrelationen zwischen beiden Drucken (r=0.89), den daraus errechneten Wandspannungen (r=0.97) sowie den dazugehörigen Steigungswerten der Druck-(bzw. Wandspannung-)Durchmesser-Relation (r=0.91).
In Analogie zu Reichek wies Iskandrian (117) nach, daß der ventrikuläre Spitzendruck durch den nichtinvasiv mittels Blutdruckmanschette gemessenen systolischen arteriellen Blutdruck ersetzt werden kann. Der systolische

arterielle Blutdruck wurde daraufhin in mehreren Studien zur Ermittlung der Druck-Durchmesser-Relation verwendet. Auf diese Weise konnten Patienten mit eingeschränkter myokardialer Kontraktionsreserve erfolgreich von Normalpersonen getrennt werden (79, 170, 192, 197).

Borow (30) überprüfte in einer Studie mit Normalpersonen beide Methoden, die zur nichtinvasiven Bestimmung des endsystolischen Druckes vorgeschlagen wurden. Die durch den endsystolischen Druck der Karotispulskurve errechneten Steigungen reagierten dabei sensitiver auf Veränderungen des kontraktilen Zustands als die Steigungen, die anhand des systolischen arteriellen Drucks der Blutdruckmanschette ermittelt wurden.

In der vorgelegten Untersuchung wurde nicht der Versuch gemacht, beide Verfahren miteinander zu vergleichen. Der Ersatz des endsystolischen Drucks durch den nichtinvasiv bestimmten systolischen arteriellen Blutdruck wird jedoch sowohl durch die enge Korrelation zwischen beiden Drucken (117, 170) als auch durch die erfolgreiche klinische Anwendung in zahlreichen Studien (79, 170, 192, 197) gerechtfertigt.

ENDSYSTOLISCHE WANDSPANNUNG:

Die endsystolische Wandspannung wurde als "meridionale" Wandspannung nach der Formel von Mirsky (143) berechnet (vgl. 2.3.2.1). Die Ableitung der Wandspannung aus dieser Formel erfordert folgende Annahmen:

Erstens wird angenommen, daß die aus dem registrierten echokardiographischen Sektor gewonnenen Messungen repräsentativ für die Verhältnisse des gesamten Ventrikelumfangs in der registrierten Ebene sind. Insbesondere wird dabei eine gleichgroße Wanddicke vorausgesetzt (36, 137). Die Richtigkeit dieser Annahme kann jedoch durch eine

eingehende zweidimensionale Untersuchung überprüft werden.

Zweitens muß vorausgesetzt werden, daß die in Apex-Basis-Richtung wirkende "meridionale" Wandspannung ein repräsentatives Maß für die linksventrikuläre Nachlast darstellt. Tatsächlich wirken zwei senkrecht zueinander stehende Wandspannungen auf je eine Mittelebene des Ventrikels. Bei einem ellipsoiden Modell ist die in Richtung der kurzen Achse wirkende "zirkumferentielle" Wandspannung größer als die in der Längsrichtung wirkende "meridionale" (29, 36, 137). Die Berechnung der "zirkumferentiellen" Wandspannung setzt jedoch die Kenntnis des ventrikulären Längsdurchmessers voraus, der echokardiographischen Messungen nicht zugänglich ist (42, 167). Hingegen ist die "meridionale" Wandspannung lediglich abhängig von dem Durchmesser der kurzen Achse sowie von der Wanddicke und dem Druck des linken Ventrikels.
Daher gaben eine Reihe von Autoren letzterer den Vorzug (29, 32, 36, 137, 170). Brodie (36) konnte diese Methode angiokardiographisch bestätigen. Borow (29, 32), Marsh (137) und Reichek (170) wiesen nach, daß mit Hilfe der meridionalen Wandspannung errechnete Wandspannung-Durchmesser-Indices sensitiv auf Änderungen der myokardialen Kontraktilität reagieren. Ferner kann der gleichzeitige Einsatz der 2-D-Echokardiographie extreme Unterschiede in Längs- und Querdurchmesser des Ventrikels ausschließen, welche das Größenverhältnis der beiden Wandspannungen beeinflussen könnten.
Die methodologischen Annahmen zum Einsatz der "meridionalen" Wandspannung scheinen demnach vertretbar.

HERZFREQUENZ:
Eine einwandfreie Beurteilung der linksventrikulären Funktion ist nur bei Konstanz der Belastungsbedingungen (Vorlast, Nachlast) möglich (vgl. 1.1). Verschiedene

Autoren wiesen darauf hin, daß die myokardiale Kontraktilität auch durch die Herzfrequenz beeinträchtigt wird und daher deren Konstanz zu fordern ist (53, 107, 201).

In der vorliegenden Untersuchung verminderte sich die Herzfrequenz unter Belastung um durchschnittlich 10 Schläge. Diese Veränderung war bei allen drei Kollektiven gleich ausgeprägt. Hyperthyreote Patienten wiesen jedoch zu jedem Belastungszeitpunkt eine um ca. 20 Schläge höhere Herzfrequenz auf. Diese Befunde zeigen die Schwierigkeit, unter klinischen Bedingungen physiologische Voraussetzungen exakt zu erfüllen. Entscheidend ist jedoch, ob durch die gewählte Methode eine "klinische" Unterscheidung möglich ist oder nicht. Folgende Überlegungen sollen die Annahme rechtfertigen, daß der Einfluß der Herzfrequenz auf die klinischen Ergebnisse zu vernachlässigen ist:
Echokardiographische Studien konnten zeigen, daß eine Anhebung der Herzfrequenz um ca. 85-100% (ca. 50-70 Schläge/min) zu Veränderungen der Meßgrößen (ESD, PED, DV(s)) um etwa 25% führte (7, 175). In der vorgelegten Studie verringerte sich die Herzfrequenz unter maximaler Belastung um durchschnittlich 15% (10 Schläge/min). Demnach müßte die Veränderung der echokardiographischen Meßgrößen etwa 4% betragen. Tatsächlich lag sie jedoch unter maximaler Belastung bei 25-30%. Der Einfluß der Herzfrequenz dürfte daher gegenüber dem der Nachlasterhöhung zu vernachlässigen sein. Nachlast-unabhängige Parameter stellen ferner "Veränderungen" einer Meßgröße bei unterschiedlichen Belastungsbedingungen dar. Da das Ausmaß der Herzfrequenzerhöhung von hyperthyreoten Patienten gegenüber Normalpersonen bei allen Belastungsstufen gleichblieb, sollten die "Veränderungen" einer Meßgröße frequenzneutral sein. Darüber hinaus weist die Linearität der Druck-Durchmesser-Relation darauf hin, daß sich der kontraktile Zustand während der Nachlasterhöhung

nicht bemerkenswert verändert (43).

Schließlich, falls eine erhöhte Herzfrequenz zu einer Steigerung der Kontraktilität führen würde (53, 107, 201), wären echokardiographische Parameter zu erwarten, die für eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion sprechen würden. Es fanden sich jedoch sigifikant niedrigere Steigungswerte bei hyperthyreoten Patienten, echokardiographische Standardgrößen (ESD, DV(s)) unterschieden sich nicht von gesunden Probanden.
Die klinische Unterscheidung von Patienten und Normalpersonen wird daher nicht durch Einflüsse der Herzfrequenz beeinträchtigt. Wichtiger erscheint ein anderer Aspekt, der mit der Herzfrequenzzunahme hyperthyreoter Patienten einhergeht:
Bei vergleichbarer Nachlasterhöhung wird die entsprechende kardiale Leistung mit einem Vielfachen der Schlagarbeit und somit des myokardialen Sauerstoffverbrauchs von Herzgesunden erzielt.

KÖRPEROBERFLÄCHE:
Der endsystolische Durchmesserindex wurde mittels Division durch die Körperoberfläche berechnet (vgl. 2.3.2.1) und zur Ermittlung einer Druck-Durchmesser-Relation herangezogen. Dieses Verfahren wurde in zahlreichen Studien erfolgreich angewandt, um Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sicherer zu erkennen (28, 42, 141, 152, 199).
Eine alternative Methode besteht in der Division durch die dritte Wurzel der Körperoberfläche (31, 32). Diesem Verfahren liegen Untersuchungen von Henry (103, 104) zugrunde, der bei Normalpersonen im Kindes- bis Erwachsenenalter eine lineare Korrelation zwischen dem endsystolischen Durchmesser und der dritten Wurzel der Körperoberfläche nachweisen konnte.

Zukünftige Studien werden zeigen, welche der beiden Methoden die höchste Sensitivität besitzt. In der vorliegenden Untersuchung ändern sich die Ergebnisse nicht, wenn der endsystolische Durchmesser durch den Durchmesserindex ersetzt wird. Hierzu dürfte die methodische Forderung nach weitgehender Alters- und Geschlechtsgleichheit beigetragen haben, die zu vergleichbaren Körperoberflächen führt (vgl. 2.2.1, 3.2.2.2).

NACHLASTUNABHÄNGIGE PARAMETER:

Die niedrigsten Korrelationskoeffizienten fanden sich bei den Zusammenhängen zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und Prae-Ejektions-Durchmesser bzw. ES-Abstand (vgl. 3.2.1). Der Wechsel zwischen kontinuierlichen, minimalen und paradoxen Veränderungen dieser Meßgrößen unter Nachlasterhöhung führte zu einer starken Streuung der jeweiligen Steigungswerte und beeinträchtigt daher deren Aussagefähigkeit (vgl. 3.2.2.5).

Die Bestimmung des mittsystolischen Durchmessers sowie der mittsystolischen Durchmesserverkürzung resultierte im Vergleich zu den endsystolischen Meßgrößen in einer schlechteren Trennung von Normalpersonen und Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Da die Regressionsgeraden dieser beiden Meßgrößen lediglich aus drei Wertepaaren bestimmt wurden (vor, unter maximaler, nach Belastung), dürften methodische Fehler für diese Ergebnisse verantwortlich sein.

Das Korrelieren von endsystolischen Nachlastparametern mit Meßgrößen, die zu einem anderen Zeitpunkt als dem der Endsystole gemessen werden, wurde zuvor bereits in Frage gestellt (vgl. 2.1.1) und ist somit zur Beschreibung der linksventrikulären Funktion nicht geeignet.

ALTERNATIVE METHODEN:
Die Aussagefähigkeit dieser Methode sollte vor allem im Zusammenhang mit der anderer Methoden gesehen werden. Zu den Standarduntersuchungen für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion zählen die Ermittlung der Austreibungsfraktion, die Analyse der Systolendauer sowie die Berechnung der systolischen Durchmesserverkürzung. Diese treffen jedoch lediglich eine Aussage über den myokardialen Ruhezustand (vgl. 1.1).

Durch Belastung versuchten verschiedene Autoren, die linksventrikuläre Kontraktionsreserve zu erforschen. Alternativ zur pharmakologischen Nachlasterhöhung wurden dabei zwei Methoden vorgeschlagen:

Ajisaka (3) nahm echokardiographische M-Mode-Registrierungen unter ergometrischer Belastung vor und wies bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung verminderte Bewegungsamplituden des Septums und der linken Hinterwand nach. Im Gegensatz zur pharmakologischen Nachlasterhöhung kann dabei eine Erhöhung von Atem- und Herzfrequenz nicht vermieden werden. Ferner wird die echokardiographische Untersuchung durch die Bewegungen des Patienten erschwert. Der entscheidende Nachteil dieser Methode besteht daher in der Schwierigkeit, qualitativ hochwertige Registrierungen zu erlangen (3, 139).

Als weitere Möglichkeit wurde die Herzbinnenraumszintigraphie unter Ergometerbelastung vorgeschlagen. Einige Autoren konnten zeigen, daß die Austreibungsfraktion unter Belastung bei Normalpersonen ansteigt, bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion dagegen gleichbleibt oder sich vermindert (26, 27, 79, 130).
Die Aussagekraft dieser Methode wurde jedoch in Frage gestellt, da nicht alle Normalpersonen mit einem Anstieg

der Austreibungsfraktion unter Belastung reagieren (40, 87). Darüber hinaus bietet die pharmakologische Nachlasterhöhung folgende Vorteile:
Erstens beurteilt sie die linksventrikuläre Funktion unabhängig von den Belastungsbedingungen (Vorlast, Nachlast). Zweitens kann sie nichtinvasiv vorgenommen werden. Drittens erfordert sie eine minimale Kooperation des Patienten (Kinder!) und zeichnet sich durch geringen zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand aus.

4.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse im Sinne der Fragestellung diskutiert werden. Daher empfiehlt sich folgende Einteilung (vgl. 1.3):

4.2.1. Linksventrikuläre Funktion bei Hyperthyreose
4.2.2. Einfluß von klinisch beigeordneten Faktoren
4.2.3. Aussagekraft der Funktionsparameter
4.2.4. Häufigkeit extrathyreoidaler Symptome
4.2.5. Anamnestisch-klinische Korrelationen
4.2.6. Prävalenz des Mitralklappenprolaps

4.2.1. LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION BEI HYPERTHYREOSE:

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung (vgl.3.4.1) legen den Schluß nahe, daß Hyperthyreose einen direkten Einfluß auf die myokardiale Funktion besitzt. Das pathophysiologische Verständnis dieses Effekts erscheint im Hinblick auf Diagnose und Behandlung der Hyperthyreose bedeutsam. In jüngster Zeit haben sich zahlreiche Studien mit der genauen Erforschung der thyreoido-kardialen Zusammenhänge beschäftigt:

Die Ähnlichkeit zwischen kardiovaskulären Symptomen der Hyperthyreose und Effekten, die durch gesteigerte sympathikoadrenale Aktivität hervorgerufen werden, ist seit langem bekannt. Es besteht jedoch Unklarheit über den exakten Zusammenhang dieser Wechselwirkungen.
Die Möglichkeiten reichen von einer Zunahme der Anzahl myokardialer ß-adrenerger Rezeptoren über einen Anstieg der Sensitivität der vorhandenen Rezeptoren bis zu einer Erhöhung der myokardialen Gewebskonzentration freier Katecholamine. Bisher konnten experimentelle Studien im hyperthyreoten Zustand weder eine adrenerge Übersensibilität noch überschüssig zirkulierende Katecholamine feststellen (78, 97, 111). Buccino (37) wies nach, daß die myokardiale Kontraktilität bei Hyperthyreose unabhängig von der Katecholaminkonzentration ist. Ciaraldi (49) und Krawietz (122) fanden dagegen eine erhöhte ß-Rezeptorendichte im Myokard hyperthyreoter Ratten.
Obwohl der exakte Mechanismus noch nicht geklärt werden konnte, kommt der Rolle des sympathikoadrenergen Systems bei der Verursachung kardiovaskulärer Symptome im Zustand der Hyperthyreose sicherlich große Bedeutung zu.

Ebenso sicher erscheint es, daß die Steigerung der sympathikoadrenergen Aktivität nicht ausschließlich für die hyperdynamischen zirkulatorischen Effekte der Hyperthyreose verantwortlich sein kann (196). Direkte positiv chronotrope (136) und positiv inotrope (37, 203, 204, 205, 212) Effekte der Schilddrüsenhormone auf das Myokard konnten nachgewiesen werden (vgl.1.1).
Der positiv chronotrope Effekt soll dabei auf einer Beschleunigung der langsamen diastolischen Depolarisation sowie auf einer Abnahme der Dauer des Aktionspotentials der sinuatrialen Zellen beruhen (119, 128). Als Ursache für den positiv inotropen Effekt werden eine verstärkte Anreicherung und Freilassung von Kalzium-Ionen durch das sarkoplasmatische Retikulum sowie eine gesteigerte Syn-

these eines neuen Myosins mit höherer ATPase-Aktivität diskutiert (92, 210). Goodkind konnte unter experimentell induzierter Hyperthyreose eine positive Korrelation (r=0.8) zwischen dem ATPase-Aktivitäts-Anstieg und der Änderung myokardialer Kontraktilitätsindices nachweisen (92). Andere Autoren fanden einen reversiblen Anstieg der ATPase-Aktivität unter Hyperthyreose (14, 215, 230).
Angesichts dieser Theorien über direkte myokardiale Gewebseffekte der Schilddrüsenhormone wird klar, daß eine alleinige Normalisierung der gesteigerten sympathikoadrenergen Aktivität durch ß-Rezeptorenblocker als Therapie einer Hyperthyreose nicht ausreicht. Es bedarf vielmehr einer effektiven thyreostatischen Therapie.

Ferner hat sich eine lebhafte Diskussion entwickelt, ob Hyperthyreose ohne andere kardiale Vorerkrankung zu einer kardialen Hypertrophie oder gar zu einer kongestiven Kardiomyopathie führen kann.
Experimentell konnte eine reversible kardiale Hypertrophie mehrfach nachgewiesen werden (23, 51, 186). Zeichen der kongestiven Kardiomyopathie beobachtete Piatnek in einer Langzeitstudie mit hyperthyreoten Hunden bei einem Drittel der Tiere (161).
Am Menschen ermittelte Nixon (147) eine reversible Zunahme der linksventrikulären Wanddicke für die Dauer des hyperthyreoten Zustands, die jedoch innerhalb der Grenzen für Normalpersonen lag. Mehrere Studien berichteten über die Entwicklung einer kongestiven Kardiomyopathie bei neo-nataler Thyreotoxikose (185, 195). Sandler (187) konnte in vier postmortalen Untersuchungen Zeichen der kardialen Hypertrophie und der kongestiven Kardiomyopathie feststellen, die ausschließlich auf eine Hyperthyreose zurückzuführen waren.
Andere Autoren versuchten die Frage nach einer hyperthyreosebedingten Kardiomyopathie durch Ermittlung myokardialer Kontraktilitätsveränderungen unter Hyperthyreose

zu klären.
Dabei wurde in den meisten Studien eine Erhöhung linksventrikulärer Kontraktilitätsparameter in Ruhe gefunden (5, 39, 45, 52, 56, 127, 147, 154, vgl. 1.1).
Shafer (194) und Forfar (79) erforschten die linksventrikuläre Kontraktionsreserve bei hyperthyreoten Patienten durch szintigraphische Messung der Austreibungsfraktion unter Belastung. Deren Abfall während Belastung werteten sie als Zeichen einer eingeschränkten funktionellen kardialen Reserve.
In Übersichtarbeiten zum normalen, hvpertrophierten und insuffizienten Herzen beschreibt Strauer (201, 202) eine Kontraktilitätszunahme bei Hyperthyreose, die durch eine übermäßige Zunahme der Kontraktionsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Herzleistung gekennzeichnet ist. Diese energetische Ineffektivität führe zu einer erheblichen Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches und könne in eine frühzeitige kardiale Dekompensation münden (173, 174, 201).
Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich nahtlos in die oben beschriebenen Erkenntnisse ein:
Als echokardiographische Standardgröße deutete die systolische Durchmesserverkürzung bei hyperthyreoten Patienten auf eine Erhöhung der myokardialen Kontraktilität im Ruhezustand hin (NP 37.7+-4.5, PVT 40.3+-6.8 %, p=NS).
Durch pharmakologische Belastung konnten Nachlast-unabhängige Parameter ermittelt werden, die eine signifikante Unterscheidung zwischen den Gruppen der hyperthyreoten Patienten und der gesunden Probanden ermöglichten: Patienten im Stadium der Hyperthyreose wiesen niedrigere Steigungswerte als Normalpersonen auf (RRsyst vs. ESD: NP 9.3+-2.9, PVT 7.8+-2.3 mmHg/mm, $p<0.05$; RRsyst vs. DV(s): NP -6.1+-2.1, PVT -4.3+-1.2 mmHg/%, $p<0.01$; WS(s) vs. DV(s): NP -5.8+-1.7, PVT -4.4+-1.8 g/qcm*%, $p<0.01$).
Diese gelten als Maß für eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion in Form einer Verminderung der Kon-

traktionsreserve.
Der Unterschied zwischen gesunden Probanden und hyperthyreoten Patienten wiegt um so schwerer, wenn man bei letzteren die ausgeprägte Zunahme der Herzfrequenz berücksichtigt. Hieraus resultiert bei vergleichbarer Nachlasterhöhung ein Vielfaches des myokardialen Sauerstoffverbrauches von Herzgesunden.

Bei Hyperthyreose muß daher eine präklinische kardiale Dysfunktion vermutet werden, die sich erst unter Belastung manifestiert. Im unbehandelten Zustand besteht die Gefahr, daß sich eine schildrüsenhormon-induzierte Kardiomyopathie mit ventrikulären Funktionsstörungen im Ruhezustand entwickelt.

Während andere Studien die Reversibilität der ventrikulären Funktionseinschränkung betonen (79, 194), waren in dieser Untersuchung Patienten vor und nach Therapie statistisch nicht zu trennen. Trotz Normalisierung der subjektiven Hyperthyreosesymptomatik und der Laborwerte fanden sich keine Anzeichen für eine Verbesserung der myokardialen Kontraktionsreserve unter Therapie.
Forfar (79) vermutete, daß die Therapiedauer eine Rolle bei der Verbesserung der myokardialen Funktionsparameter spiele. Er untersuchte 9 Patienten jeweils im Stadium der Hyperthyreose und mindestens 6 Monate danach. Dabei fand er eine Normalisierung des zuvor pathologischen Abfalls der Austreibungsfraktion unter Belastung.
In der vorliegenden Studie lag die durchschnittliche Therapiedauer lediglich bei 14 Wochen (Minimum 2 Wochen, Maximum 42 Wochen). Es ist daher denkbar, daß die Normalisierung der myokardialen Kontraktionsreserve erst einige Zeit nach der Normalisierung der subjektiven Symptome und der Laborwerte erfolgt.

4.2.2. EINFLUß VON KLINISCH BEIGEORDNETEN FAKTOREN:

Der Einfluß pathogenetischer Gesichtspunkte auf die linksventrikuläre Funktion wurde durch den Vergleich von Patienten bei Immunthyreopathie mit Patienten bei funktioneller Autonomie untersucht (vgl. 3.2.3.1).
"Immunopathien" weisen vor und nach Therapie niedrigere Steigungswerte als Normalpersonen auf (RRsyst vs. DV(s): NP -6.1+-2.1, Imm. v.T. -4.7+-1.4 mmHg/% bei $p<0.05$, Imm. n.T. -4.0+-1.3 mmHg/% bei $p<0.05$), "Autonomien" lassen sich nur im hyperthyreoten Zustand von gesunden Probanden unterscheiden (RRsyst vs. DV(s): NP -6.1+-2.1, Aut. v.T. -4.1+-1.2 mmHg/% bei $p<0.05$, Aut. n.T. -4.8+-1.4 mmHg/% bei p=NS). Eine "Besserung" der Steigungswerte unter Therapie tritt daher nur bei Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung auf.
Die Reversibilität der ventrikulären Funktionsstörungen bei Autonomien steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien (79, 194). Das Ausbleiben eines Therapieeffektes bei Immunopathien spricht dagegen für die oben erläuterte Annahme, daß eine Normalisierung der myokardialen Kontraktionsreserven im zeitlichen Verzug zur Besserung des klinischen Gesamtbildes erfolgt (vgl.4.2.1).
Dies mag insbesondere für Hyperthyreosen mit Immunpathogenese gelten. Eine verzögerte Erholung aüßert sich bei diesen Patienten auch in einer ausgesprochen langsamen Titerabnahme der Antikörper.

Dennoch konnte innerhalb der zeitlichen Grenzen dieser Untersuchung kein direkter Einfluß der Therapiedauer auf die Parameter der linksventrikulären Funktion nachgewiesen werden: Patienten im Stadium der Hyperthyreose ließen sich statistisch nicht besser von Patienten nach Therapie trennen, wenn ausschließlich Patienten mit einem Intervall von mindestens 6 Wochen zwischen beiden Untersuchungen berücksichtigt wurden (vgl. 3.2.3.4).

Eine Beeinflussung linksventrikulärer Funktionsparameter durch das Ausmaß der T3/T4-Werterhöhung bzw. die Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper konnte nicht festgestellt werden (vgl. 3.2.3.2 und 3.2.3.3). Auch eine unmittelbare Korrelation zwischen T3/T4-Werten und echokardiographischen Steigungsparametern war nicht vorhanden ($r \leq 0.2$, vgl. 3.3.2.1). Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Forfar (79), der trotz signifikanter Unterscheidung von Patienten im Zustand vor und nach Therapie keine direkte Korrelation zwischen Austreibungsfraktion und T3/T4-Werten nachweisen konnte.

Borow (31) fand in einer Studie mit herzkranken Patienten eine Korrelation normaler und pathologischer Steigungswerte mit dem Lebensalter der Patienten. Trotz Vergleichen in unterschiedlich hohen Altersabständen konnten diese Ergebnisse in der vorliegenden Untersuchung nicht nachvollzogen werden (vgl. 3.2.3.5). Auch eine direkte Korrelation zwichen Lebensalter und Steigungswerten konnte nicht ermittelt werden (vgl. 3.3.2.4).

Die Bedeutung des sympathikoadrenergen Systems bei der Verursachung kardiovaskulärer Symptome im Zustand der Hyperthyreose konnte bisher nicht vollständig aufgeklärt werden (s.o.). Daher gehen auch die Meinungen über den Einfluß einer ß-Rezeptorenblocker-Medikation auf die myokardiale Kontraktilität hyperthyreoter Patienten auseinander. Die meisten Studien sehen myokardiale Kontraktilitätsstörungen unter Hyperthyreose unabhängig von adrenerger Stimulation oder Hemmung (52, 79, 194).
In der vorliegenden Untersuchung gelang die statistische Trennung zwischen Normalpersonen und hyperthyreoten Patienten unter Einschluß von fünf Patienten mit entsprechender Medikation nur noch durch Parameter der Korrelation RRsyst vs. DV(s), nicht mehr hingegen durch Steigungswerte der Korrelationen RRsyst vs. ESD und WS(s)

vs. DV(s) (vgl. 3.2.3.6). Möglicherweise senken ß-Blocker bei hyperthyreoten Patienten das im Ruhezustand angehobene kontraktile Niveau. Daraus würde eine geringere Differenz zwischen Ruhe- und Belastungswerten und somit ein geringerer Abfall der Steigungswerte resultieren. Der Unterschied zu Normalpersonen ist dann unter Einschluß dieser Patienten geringer.

4.2.3. AUSSAGEKRAFT DER FUNKTIONSPARAMETER:

Nachlast-unabhängige Parameter (Steigungswerte der Druck-Durchmesser-Relation) ermöglichten eine Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und hyperthyreoten Patienten, echokardiographische Standardgrößen (z.B. endsystolischer Durchmesser, systol. Durchmesserverkürzung, ES-Abstand) hingegen nicht. Dies ist am ehesten auf zwei hämodynamische Kompensationsmechanismen zurückzuführen, die sich unter Hyperthyreose einstellen:
Erstens findet sich unter Hyperthyreose ein "high output state", das durch Verkürzung der Kreislaufzeiten und Steigerung des zirkulierenden Blutvolumens zu einer Zunahme der linksventrikulären Vorlast führt (59, 88). Nach dem Frank-Starling-Mechanismus resultiert daraus eine verbesserte myokardiale Faserverkürzung.
Zweitens sinkt unter Hyperthyreose der periphere systemische Gefäßwiderstand und somit die linksventrikuläre Nachlast (142). Da sich das Ausmaß der myokardialen Faserverkürzung gegenüber der Höhe der Nachlast umgekehrt proportional verhält, kommt es ebenfalls zu einer verbesserten Faserverkürzung (30).
Durch diese Kompensationsmechanismen kann vorübergehend trotz verschlechterter kardialer Kontraktionsreserve eine normale systolische Durchmesserverkürzung aufrecht erhalten werden. Steigungswerte der Druck-Durchmesser-Relation sind dagegen unabhängig von Vor- und Nachlast (vgl. 1.1)

und erkennen bereits eine präklinische kardiale Dysfunktion.
Darüber hinaus wird die Vergleichbarkeit echokardiographischer Standardgrößen durch Unterschiede in Herzfrequenz und Blutdruck bei dem jeweils verglichenen Belastungszustand eingeschränkt. Diese Unterschiede finden sich in den Nachlast-unabhängigen Parametern inkorporiert.

Die alleinige Anwendung der Steigungswerte erscheint jedoch bedenklich. Dilatierte Ventrikel mit eingeschränkter Pumpfunktion können in Relation zum gesunden Herz eine geringere Differenz zwischen endsystolischem und enddiastolischem Ventrikeldurchmesser aufweisen, ebenso zwischen unbelastetem und belastetem endsystolischen Durchmesser. Der daraus resultierende höhere Steigungswert könnte zu einer falschen Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität führen.
Nachlast-unabhängige Parameter sollten daher ergänzend eingesetzt werden, wenn eine Unterscheidung durch echokardiographische Standardgrößen allein nicht möglich ist.

Die X-Achsenschnittpunkte der untersuchten Korrelationen waren nicht in der Lage, herzgesunde Probanden von hyperthyreoten Patienten zu trennen. An Beispielen konnte gezeigt werden, daß eine steilere Steigung bei gleichem Ausgangspunkt (Blutdruck (Y) vs. endsystol. Durchmesser (X)) zu einem größeren Schnittpunkt mit der X-Achse führt als eine flache Steigung (vgl. 3.2.2.1). Eine steile Steigung kennzeichnet eine gute linksventrikuläre Funktion, ein großer Schnittpunkt wurde jedoch als Maß für eine schlechte Funktion vorgeschlagen.
Mehmel (141) berichtet ebenfalls über widersprüchliche Aussagen beim gleichzeitigen Einsatz von Steigungen und Schnittpunkten zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion. Bei Patienten mit eingeschränkter myokardialer Kontraktilität fand er derart flache Steigungen (Blut-

druck (Y) vs. endsystol. Durchmesser (X)), daß der Schnittpunkt mit der X-Achse weit im negativen Bereich lag. Ein negativer endsystolischer Durchmesser bei einem Druck von Null sei jedoch nicht zu beurteilen.
Im Gegensatz zu Mehmel beschreibt Grossman (99) den Schnittpunkt als ein sensitives Maß für die linksventrikuläre Funktion. Die Diskrepanz dieser Befunde ist am ehesten durch gravierende Unterschiede im untersuchten Patientengut zu erklären. Mehmel analysierte Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Grossman überwiegend Patienten mit volumenüberladenen Ventrikeln (Mitralinsuffizienz). In der Studie von Grossman wiesen diejenigen Patienten die schlechteste myokardiale Kontraktilität und den größten endsystolischen Durchmesser beim Druck von Null auf, die zur Gruppe der kongestiven Kadiomyopathien gehörten.
Die Diskussion um die Bedeutung des Schnittpunktes wird anhalten, da dieser als theoretisch ermittelter Wert nicht direkt gemessen werden kann.
Der X-Achsenschnittpunkt sollte daher nur bei gleichgroßen Steigungen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion herangezogen werden. Außerdem sollte er nur als Maß für Unterschiede bei ein und derselben Person verwendet werden, da ungleiche Ventrikeldurchmesser bei verschiedenen Personen selbst bei gleicher Steigung zu Veränderungen des X-Achsenschnittpunkts führen müssen.

Durch simultane Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt konnten in der vorgelegten Studie Normalpersonen von Patienten im Stadium der Hyperthyreose nicht besser unterschieden werden als durch die Steigungswerte allein.

Bereits in Abschnitt 1.1 wurde auf die theoretischen Vorteile bei Verwendung der Wandspannung als Maß für die linksventrikuläre Nachlast hingewiesen. Als physikalischer Parameter für "Kraft" berücksichtigt die Wandspan-

nung die Fläche, auf die sich ein Druck auswirkt, und erfaßt somit Unterschiede in Ventrikelgröße und Wanddicke (43). Aus diesen Gründen ist bei großen Ventrikeln dem Einsatz der Wandspannung zur Errechnung der Steigungsparameter der Vorzug zu geben.
Bei kleinen Ventrikeln hingegen bietet die Verwendung des arteriellen Blutdrucks theoretische Vorteile: Nach dem Laplaceschen Gesetz bewirkt eine vorgegebene Änderung des Druckes in einem kleinem Ventrikel eine geringere Veränderung der Wandspannung als in einem großen Ventrikel. Da der Steigungswert aus dem Quotient der Veränderungen von Druck (bzw. Wandspannung) und Durchmesser berechnet wird, wird sich der Steigungswert in einem kleinen Ventrikel bei Verwendung der Wandspannung weniger sensibel verändern als bei Verwendung des arteriellen Blutdrucks (43).
In der vorliegenden Untersuchung wurden beide Verfahren zur Errechnung der Steigungswerte angewendet und führten zu übereinstimmenden Ergebnissen.

Borow (29) vermutete, daß die systolische Durchmesserverkürzung als prozentuales Maß unabhängig von Unterschieden in Ventrikelgröße und Wanddicke sei. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Theorie. Steigungswerte der Beziehung zwischen Blutdruck (bzw. Wandspannung) und systolischer Durchmesserverkürzung reagierten sensitiver auf Änderungen der linksventrikulären Funktion als Parameter der Beziehung zwischen Blutdruck und endsystolischem Durchmesser.

Ein weiterer Vorschlag zur Normalisierung von Ventrikelgröße und Wanddicke bestand in der Berechnung des endsystolischen Durchmesserindexes unter Berücksichtigung der Körperoberfläche (28, 42, 43, 141, 152, 199, vgl. 1.1). Wie bereits in der Methodenkritik (4.1) beschrieben, ergab sich dadurch keine schärfere Diskriminierung.

Ferner ist die Aussagekraft von Steigungsparametern als gering einzuschätzen, die den mittsystolischen Durchmesser, den Prae-Ejektions-Durchmesser, den ES-Abstand oder die relative systolische Wanddicke berücksichtigen (vgl. 4.1).

Abschließend sind diejenigen Korrelationen zusammengefaßt, deren Steigungswerte die höchste Sensitivität gegenüber Änderungen der kardialen Kontraktilität aufwiesen:
- Systol. arter. Blutdruck vs. endsystol. Durchmesser
- Systol. arter. Blutdruck vs. syst. Durchmesserverkürzung
- Endsystol. Wandspannung vs. syst. Durchmesserverkürzung

4.2.4. HÄUFIGKEIT KARDIOVASKULÄRER SYMPTOME:

Die Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome im Stadium der Hyperthyreose (erhöhte Herzfrequenz $p<0.01$, vergrößerte Blutdruckamplitude $p<0.01$, 50% regelmäßige Tachykardien, 45% vitienuntypische systolische Herzgeräusche, 35% Herzinsuffizienzzeichen NYHA II, 15% atypische Herzschmerzen) entsprach den aus Lehrbüchern der Pathophysiologie und Endokrinologie bekannten Fakten.
Insbesondere fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Immunthyreopathie und Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung.
Aus der Auswertung der anamnestisch-klinischen Befunde konnten daher keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden (vgl. ausführliche Beschreibung in 3.3, Zusammenfassung in 3.4.4).

4.2.5. ANAMNESTISCH-KLINISCHE-KORRELATIONEN:

Die positiven Korrelationen zwischen der Höhe der T3/T4-Werte und dem Grad der Hyperthyreosesymptomatik bzw. der

Herzfrequenz entsprechen den klinischen Erwartungen.
Die Höhe der Antikörpertiter bei Patienten mit Immunthyreopathie verminderte sich nur zögernd und zeigte sich daher nicht mit den T3/T4-Werten korreliert.
Die nicht vorhandene lineare Korrelation zwischen T3/T4-Werten und echokardiographischen Funktionsparametern wurde bereits im vorherigen Abschnitt erläutert.

Bei den Lagetypen des EKG waren keine kollektivbedingten Verschiebungen erkennbar.

Die Häufung vergrößerter Herzschatten im Röntgen-Thorax bei Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung ist eher auf deren höheres Lebensalter als auf pathogenetische Mechanismen zurückzuführen. Ein Zusammenhang zwischen pathologischem Röntgen-Thorax und der Höhe der T3/T4-Werte, der anamnestisch ermittelten Dauer seit Erkrankungsbeginn bzw. der Ausprägung der Hyperthyreosesymptomatik war nicht nachweisbar.

Ein linearer Zusammenhang zwischen echokardiographischen Funktionsparametern und dem Lebensalter, der Häufigkeit von Extrasystolen bzw. der Höhe der Herzfrequenz konnte nicht ermittet werden.
Unter Belastung verminderte sich die Herzfrequenz um durchschnittlich 10 Schläge/min, der endsystolische Durchmesser nahm um 6 mmHg zu. Diese Veränderungen waren bei allen drei Kollektiven gleichermaßen ausgeprägt. Obwohl bei jedem einzelnen Patienten eine enge Korrelation zwischen Herzfrequenz und endsystolischem Durchmesser bestand ($r > 0.77$), konnte diese bei keinem der drei Kollektive nachgewiesen werden. Dies ist am ehesten auf große Unterschiede in den Ausgangsbedingungen (Herzfrequenzniveu, Ventrikelgröße) zurückzuführen.
Somit mußte der Versuch unterbleiben, den endsystolischen Durchmesser um den Koeffizienten einer solchen Korre-

lation zu korrigieren und damit den Einfluß der Herzfrequenz auszuschalten (223).

4.2.6. PRÄVALENZ DES MITRALKLAPPENPROLAPS:

Bei Patienten mit Hyperthyreose wurde durch kombinierte Anwendung von M-Mode- und 2-D-Echokardiographie in zwei Fällen (10%) ein sicherer Mitralklappenprolaps diagnostiziert und in weiteren 4 Fällen eine Verdachtsdiagnose gestellt.
Bei Normalpersonen fanden sich diese Diagnosen exakt halb so häufig (ein Fall mit sicherem Prolaps ((5%)), zwei Fälle mit Prolapsverdacht, vgl. 3.3.2.4).

Die von Channick (47) postulierte Prävalenz des Mitralklappenprolaps von 43% bei hyperthyreoten Patienten und 18% bei Normalpersonen konnte trotz vergleichbarer Methodik nicht bestätigt werden. Diesen Befunden hatte bereits Carceller widersprochen , der einen Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Hyperthyreose nicht häufiger feststellen konnte als bei herzgesunden Probanden (44, vgl. 1.2).

Wann fand in einer Studie mit 100 herzgesunden Frauen eine Prävalenz von 2% und warnte vor falsch positiven Prolapsbefunden (218). Die Diskrepanz dieser Ergebnisse führte er sowohl auf Unterschiede in der getesteten Population (Alter, Geschlecht, Begleitkrankheiten) als auch auf die Uneinigkeit über exakte Diagnosekriterien und über die Aussagekraft der angewendeten Methoden zurück:

Die alleinige auskultatorische Diagnostizierung eines Mitralklappenprolaps darf als unzureichend angesehen werden. Obwohl ein mittsystolischer non-ejection Klick zusammen mit einem spätsystolischem Geräusch als diagnostische Zeichen anerkannt sind (15, 101), wurde die Spe-

zifität und Sensitivität dieser Zeichen wiederholt in Frage gestellt (134, 166).

Angiokardiographische Methoden sind durch die Schwierigkeit gekennzeichnet, genaue und quantifizierbare Kriterien zur Diagnose des Mitralklappenprolaps zu erstellen (48, 74). Daraus resultiert eine hohe Variabilität in bezug auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (61). Außerdem schließt die Invasivität dieses Verfahrens eine breite Anwendung aus.

Eine hohe Sensitivität (85%) und Spezifität (99%) wurde der M-Mode-Echokardiographie zugesprochen (100). Die spätsystolische und die holosystolische Rückwärtsbewegung der Mitralsegel gelten dabei als wichtigste diagnostische Zeichen (60, 68). Auch bei dieser Methode wurde über falsch negative (60, 69, 219) und falsch positive Befunde (134, 135, 218) berichtet. Letztere entstehen insbesondere durch zu hohe Transducer-Plazierung auf der Thoraxwand.

Gilbert (89) und Abbasi (1) verglichen M-Mode- und 2-D-Echokardiographie und ermittelten eine höhere Sensitivität bei der zweidimensionalen Untersuchung. Alpert (4) fand eine hohe Spezifität (88-100%) der zweidimensionalen Prolapszeichen und wies darauf hin, daß deren Sensitivität bei Kombination mehrerer Zeichen maximale Werte erreiche (97%).

Die Doppler-Echokardiographie wurde bisher lediglich zur Diagnose einer Mitralinsuffizienz bei bekanntem Mitralklappenprolaps eingesetzt (158). Die Sensitivität dieses Verfahrens bei der Diagnose des Mitralklappenprolaps wurde erstmals von Abbasi überprüft (1). Beim Vergleich der echokardiographischen Methoden fand er die höchste Sensitivität bei Anwendung des Doppler-Verfahrens (72%), gefolgt von zweidimensionaler (68%) und M-Mode-Echokardiographie (50%). Eine Sensitivität von 93% wurde durch Kombination aller drei Methoden erreicht.

Die Auswahl der Methode scheint daher nicht ohne Einfluß auf die Prävalenz des Mitralklappenprolaps:
Markiewicz (134) untersuchte 100 herzgesunde Frauen mittels Auskultation und M-Mode-Echokardiographie und fand 21 positive Prolapsbefunde. Wann (218) ermittelte unter Anwendung von M-Mode- und 2-D-Echokardiographie bei ebenfalls 100 herzgesunden Frauen lediglich 2 positive Fälle.
Für die Diagnostik des Mitralklappenprolaps ist daher ein kombinierter Einsatz echokardiographischer Verfahren zu fordern.

4.3. KLINISCHE RELEVANZ:

Die Ergebnisse dieser Untersuchung liefern einen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis der kardialen Symptomatik bei Hyperthyreose:

Patienten mit Hyperthyreose weisen im Vergleich zu herzgesunden Probanden eine eingeschränkte myokardiale Kontraktionsreserve auf. Aussagen früherer Studien (5, 39, 45, 52, 56, 127, 147, 154) über eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität unter Hyperthyreose müssen daher differenziert werden.
Zwar findet sich bei Hyperthyreose in Ruhe eine Zunahme der Kontraktionsgeschwindigkeit, doch geht diese nicht mit einem gleichhohen Anstieg der Pumpfunktion einher (201, 202). Dieser Zustand energetischer Ineffektivität äußert sich unter Belastung in einer Einschränkung der funktionellen kardialen Reserve. Darauf beruht das allgemeine Symptom einer verschlechterten Belastungstoleranz bei hyperthyreoten Patienten. Pathophysiologisch läßt sich dieser Effekt auf eine direkte myokardiale Wirkung

der überschüssig zirkulierenden Schilddrüsenhormone zurückführen.
Es ist bisher ungeklärt, ob diese "präklinische kardiale Dysfunktion bei Hyperthyreose" unbehandelt zu einem Zustand führt, in dem kardiale Funktionsstörungen bereits im Ruhezustand auftreten. In diesem Falle müßte man von einer schilddrüsenhormonbedingten Kardiomyopathie sprechen. Auf jeden Fall muß jedoch damit gerechnet werden, daß bei Patienten mit bestehenden kardialen Funktionsstörungen eine zusätzliche Beeinträchtigung der linksventrikulären Kontraktilität durch Hyperthyreose zur kardialen Dekompensation führen kann.

Echokardiographische Standardgrößen (z.B. endsystolischer Durchmesser, systol. Durchmesserverkürzung, ES-Abstand) waren nicht in der Lage, diese Funktionseinschränkungen zu erfassen. Die Aussagekraft von Nachlast-unabhängigen Parametern im Hinblick auf die Beurteilung der linksventrikulären Funktion konnte somit durch eine weitere klinische Anwendung bestätigt werden. Diese Indices waren zuvor bereits erfolgreich zum Nachweis von Kontraktilitätsveränderungen bei Patienten mit Aorten- (28, 34, 41, 170, 199), Mitralklappenfehlern (42), koronarer Herzerkrankung (8, 10, 141), kongestiver Kardiomyopathie (9, 10, 170), Sichelzellenanmämie (63), Thalassämia major (31) und bei Patienten nach Doxorubicin- (32) bzw. Adriamycin-Theapie (95, 153) angewendet worden.
Darüber hinaus konnten aus der Vielzahl der vorgeschlagenen Parameter diejenigen herausgefunden werden, die die höchste Sensitivität zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion besitzen.

Im klinischen Gebrauch ist die Möglichkeit von Bedeutung, durch Steigungsparameter der Druck-Durchmesser-Relation eine "präklinische" kardiale Dysfunktion zu erkennen, die durch konventionelle Untersuchungsmethoden (systol.

Durchmesserverkürzung, Austreibungsfraktion) nicht erfaßt wird. Therapeutische Maßnahmen können so rechtzeitig getroffen werden, Verlaufskontrollen bieten sich insbesondere bei Fortbestehen kardiotoxischer Einflüsse an, wie z.B. bei Patienten unter Adriamycin- und Doxorubicintherapie (32, 95, 153).

In der vorliegenden Untersuchung müssen diese Aussagen jedoch eingeschränkt werden. Abbildung 4.1 veranschaulicht den Unterschied zwischen hyperthyreoten Patienten und Normalpersonen anhand des Zusammenhangs zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und systolischer Durchmesserverkürzung. Für jedes Kollektiv wurde unter Berücksichtigung aller Meßwerte eine Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Zwar ist der Steigungswert der Patienten mit Hyperthyreose deutlich niedriger als derjenige der Normalpersonen, doch ist die Überlappung der Konfidenzintervalle beträchtlich.
Obwohl ein signifikanter Unterschied der Steigungswerte beider Kollektive nachgewiesen werden konnte ($p < 0.01$, vgl. 3.2.2.6), ist daher eine sichere klinische Trennung aufgrund eines individuellen Steigungswertes nicht immer möglich. Steigungswerte sind daher im klinischen Gebrauch mit Vorsicht zu interpretieren.

Schließlich konnte gezeigt werden, daß die in der Literatur als gesteigert bezeichnete Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei hyperthyreoten Patienten (2 Fälle=10%) nicht wesentlich über der bei herzgesunden Probanden liegt (1 Fall=5%). Eine kombinierte Anwendung von M-Mode- und 2-D-Echokardiographie ist zu fordern, um falsch positive Befunde zu vermeiden. Eine zurückhaltende Diagnosestellung ist von Bedeutung, da für Patienten mit sicherem Mitralklappenprolaps (incl. auskultatorischem systolischen Geräusch) eine Antibiotika-Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen gefordert wird (148).

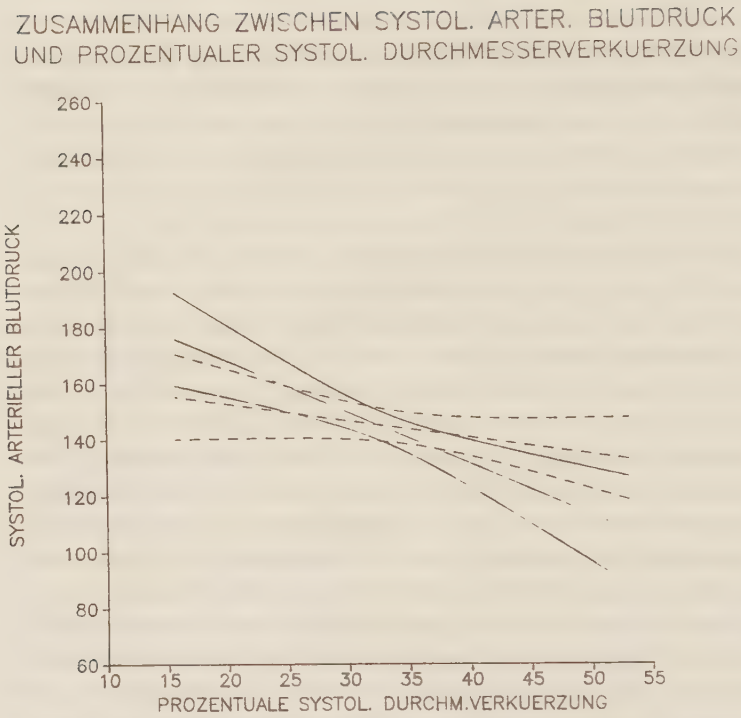


Abb. 4.1: Zusammenhang zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und prozentualer systolischer Durchmesserverkürzung bei Normalpersonen und Patienten im Stadium der Hyperthyreose.

Für beide Kollektive wurde unter Berücksichtigung aller Meßwerte eine Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Durchgezogene Linien beziehen sich auf Normalpersonen, gestrichelte auf Patienten.

Obwohl die Regressionsgerade hyperthyreoter Patienten eine geringere Steigung als die von Normalpersonen aufweist, kommt es zu einer erheblichen Überlappung der beiden Konfidenzintervalle.
Steigungparameter ermöglichen somit zwar eine Unterscheidung zwischen den beiden Kollektiven ($p < 0.01$, vgl. Abb. 3.16), eine sichere klinische Trennung aufgrund eines individuellen Steigungswertes ist jedoch nicht möglich.

5. ZUSAMMENFASSUNG:

UNTERSUCHUNGSZIELE:

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Frage beantwortet werden, ob Hyperthyreose die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigt (5.1).

In einem weiteren Schritt sollte die Abhängigkeit der linksventrikulären Funktion von der Art der Hyperthyreose, der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper, der Höhe der T3/T4-Werte, der Therapiedauer, dem Lebensalter und der Art der Vormedikation untersucht werden (5.2).

Neben echokardiographischen Standardgrößen (u.a. endsystolischer Durchmesser bzw. Durchmesserindex, mittsystolischer Durchmesser, Prae-Ejektions-Durchmesser, ES-Abstand, systolische Durchmesserverkürzung, relative systolische Wanddicke) wurden Nachlast-unabhängige Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion angewendet. Dazu zählten die Steigungen und X-Achsenschnittpunkte der linearen Regressionsgeraden, die aus dem Zusammenhang zwischen echokardiographischen Standardgrößen und Parametern der linksventrikulärer Nachlast (arterieller Blutdruck, ventrikuläre Wandspannung) resultierten. Die Aussagekraft dieser Parameter, die aus dem Konzept der kardialen Druck-Volumen-Relation abgeleitet wurden, sollte am klinischen Beispiel der Hyperthyreose überprüft werden (5.3).

Ferner sollten die dabei gewonnenen anamnestischen und klinischen Daten im Hinblick auf "spezielle klinische Fragestellungen" ausgewertet werden (Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome (5.4), Korrelationen zwischen anamnestischen Befunden und Ergebnissen klinischer Untersuchungen (5.5) sowie die Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Hyperthyreose (5.6)).

METHODE:

20 herzgesunde Patienten wurden jeweils im Stadium der Hyperthyreose und im euthyreoten Stadium nach Therapie untersucht und mit 20 geschlechtsgleichen, innerhalb eines 5-Jahre-Intervalls altersgleichen, herz- und schilddrüsengesunden Probanden verglichen.

Die linksventrikuläre Nachlast wurde pharmakologisch durch intravenöse Infusion des Vasokonstriktors Angiotensin II gesteigert. Durch echokardiographische Registrierungen mit simultaner arterieller Blutdruckmessung nach Riva-Rocci im Abstand von 1-2 Minuten wurden sowohl die Änderung linksventrikulärer Meßgrößen als auch das Ausmaß der Nachlasterhöhung erfaßt.

Standardgrößen des linken Ventrikels und Blutdruckwerte waren direkt meßbar, Nachlast-unabhängige Parameter wurden durch lineare Regression abgeleitet.

Der Ersatz des endsystolischen Ventrikeldrucks der Druck-Volumen-Beziehung durch den nichtinvasiv bestimmbaren systolischen arteriellen Blutdruck basierte auf Ergebnissen anderer Studien, in denen eine enge Korrelation zwischen beiden Drucken nachgewiesen werden konnte.

ERGEBNISSE:

5.1. Echokardiographische Standardgrößen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion waren nicht in der Lage, zwischen Normalpersonen, Patienten im Stadium der Hyperthyreose und Patienten nach Therapie zu unterscheiden.

Nachlast-unabhängige Parameter ermöglichten keine Unterscheidung zwischen hyperthyreoten und therapierten Patienten, trennten jedoch zwischen hyperthyreoten Patienten und Normalpersonen:

Patienten im Stadium der Hyperthyreose waren durch Regressionsgeraden gekennzeichnet, die eine flachere Steigung aufwiesen als die von herzgesunden Probanden.

Dies galt für die Korrelationen zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und endsystolischem Durchmesser (Normalpersonen (NP) 9.2+-2.9, Patienten vor Therapie (PVT) 7.8+-2.3 mmHg/mm, $p<0.05$), zwischen systolischem arteriellen Blutdruck und systolischer Durchmesserverkürzung (NP -6.1+-2.1, PVT -4.3+-1.2 mmHg/%, $p<0.01$) und zwischen endsystolischer Wandspannung und systolischer Durchmesserverkürzung (NP -5.8+-1.7, PVT -4.4+-1.8 g/qcm*%, $p<0.01$).

5.2. Während Patienten mit Immunthyreopathie vor und nach Therapie niedrigere Steigungswerte als Normalpersonen besitzen ($p<0.05$), ist dies bei Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung nur im hyperthyreoten Zustand der Fall. Die Steigungsparameter der Automomien "bessern" sich also unter Therapie.
Unter Einschluß von fünf Patienten mit ß-Rezeptorenblocker-Medikation gelang die statistische Trennung zwischen Normalpersonen und Patienten mit Hyperthyreose nur noch durch eine der drei aufgeführten Korrelationen.
Innerhalb des Patientenkollektivs blieb die linksventrikuläre Funktion unbeeinflußt von dem Ausmaß der T3/T4-Werterhöhung, der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper, der Therapiedauer und dem Lebensalter.

5.3. Die Steigungswerte folgender Korrelationen besaßen die höchste Sensitivität gegenüber Veränderungen der myokardialen Kontraktilität:
- Syst. art. Blutdruck vs. endsyst.Durchmesser
- Syst. art. Blutdruck vs. syst. Durchmesserverkürzung
- Endsyst.Wandspannung vs. syst. Durchmesserverkürzung

Korrelationen zwischen dem Blutdruck (bzw. der Wand-

spannung) und dem endsystolischen Durchmesserindex, dem mittsystolischen Durchmesser, dem Prä-Ejektionsdurchmesser, dem ES-Abstand oder der relativen systolischen Wanddicke erbrachten keine schärfere Diskriminierung zwischen den Gruppen.
Eine Unterscheidung durch die X-Achsenschnittpunkte der jeweiligen Regressionsgeraden war nicht möglich. Eine Bewertung der linksventrikulären Funktion anhand einer gemeinsamen Beurteilung von Steigung und Schnittpunkt verringerte den Unterschied zwischen Normalpersonen und Patienten mit Hyperthyreose.

5.4. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome unter Hyperthyreose (erhöhte Herzfrequenz $p<0.01$, vergrößerte Blutdruckamplitude $p<0.01$, 50% regelmäßige Tachykardien, 45% vitienuntypische systolische Herzgeräusche,
35% Herzinsuffizienzzeichen NYHA II, 15% atypische Herzschmerzen) entsprach den aus Lehrbüchern der Pathophysiologie und Endokrinologie bekannten Fakten. Insbesondere fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Immunthyreopathie und Patienten mit autonomer Schilddrüsenerkrankung.

5.5. Eine enge Korrelation bestand zwischen
- der Höhe der T3/T4-Werte und dem Grad der Hyperthyreosesymptomatik ($r=0.74$) bzw. der Höhe der Herzfrequenz ($r=0.50$)

Keine Korrelation bestand zwischen
- der Höhe der T3/T4-Werte und der Titerhöhe schilddrüsenspezifischer Antikörper bzw. der Höhe der Steigungswerte
- dem Lagetyp des EKG und der Kollektivzugehörigkeit
- dem vergrößertem Herzschatten im Röntgen-Thorax und der Höhe der T3/T4-Werte, der anamnestisch

ermittelten Dauer seit Erkrankungsbeginn bzw. der Ausprägung der Hyperthyreosesymptomatik
- der Höhe der Steigungswerte und dem Lebensalter bzw. der Häufigkeit von Extrasystolen (VES, SVES)
- der Herzfrequenz und dem endsystolischem Durchmesser bzw. der systol. Durchmesserverkürzung

5.6. Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps betrug 10% bei hyperthyreoten Patienten (2 Fälle) und 5% bei herzgesunden Probanden (1 Fall).

KLINISCHE RELEVANZ:
Die Ergebnisse dieser Untersuchung liefern einen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis der kardialen Symptomatik bei Hyperthyreose:
Hyperthyreote Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Probanden verminderte Steigungswerte auf. Diese gelten als Maß für eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion im Sinne einer Abnahme der myokardialen Kontraktionsreserve.
Wird darüber hinaus bei diesen Patienten die ausgeprägte Zunahme der Herzfrequenz berücksichtigt, so resultiert hieraus bei vergleichbarer Nachlasterhöhung ein Vielfaches des Sauerstoffverbrauches von Herzgesunden.
Eine solche "präklinische kardiale Dysfunktion" äußert sich bei hyperthyreoten Patienten im Symptom einer allgemein verschlechterten Belastungstoleranz. Im unbehandelten Zustand ist die Entwicklung einer schilddrüsenhormonbedingten Kardiomyopathie in Betracht zu ziehen.

Die Aussagekraft von Nachlast-unabhängigen Parametern im Hinblick auf die Beurteilung der linksventrikulären Funktion konnte durch eine weitere klinische Anwendung bestätigt werden. Aus der Vielzahl der in den letzten Jahren vorgeschlagenen Parameter konnten diejenigen herausgefunden werden, die die höchste Sensitivität zur Beurteilung

der myokardialen Kontraktilität besitzen.
Die im Vergleich zu echokardiographischen Standardgrößen höhere Sensitivität dieser Indices ist auf deren Unabhängigkeit von Änderungen der linksventrikulären Vor- und Nachlast zurückzuführen.

Schließlich konnte gezeigt werden, daß die in der Literatur als gesteigert beschriebene Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei hyperthyreoten Patienten (2 Fälle=10%) nicht wesentlich über der bei herzgesunden Probanden liegt (1 Fall=5%). Eine kombinierte Anwendung von M-Mode- und 2-D-Echokardiographie ist zu fordern, um falsch positive Befunde zu vermeiden.

6. ABKÜRZUNGEN

NP	=	Normalpersonen
PVT (PNT)	=	Patienten vor Therapie (nach Therapie)
v.T. (n.T.)	=	vor Therapie (nach Therapie)
p	=	Signifikanzniveau
NS	=	nicht signifikant
T3	=	Trijodthyronin
T4	=	Tetrajodthyronin (Thyroxin)
TRH	=	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TBI	=	Thyroxinbindungsindex
Ak	=	Antikörper
VES, SVES	=	ventrikukläre, supraventr. Extrasystolen
HF	=	Herzfrequenz
RRsyst	=	systolischer arterieller Blutdruck
RRdiast	=	diastolischer arterieller Blutdruck
ESD	=	endsystolischer Durchmesser
PED	=	Prä-Ejektions-Durchmesser
AZ	=	Austreibungszeit
MSD	=	Mittsystolischer Durchmesser
LHW	=	linksventrikuläre Hinterwand
IVS	=	intraventrikuläres Septum
D(LHW)s	=	systolische Dicke der linken Hinterwand
D(IVS)d	=	diastolische Dicke des Septums
WD	=	gesamte Wanddicke (D(IVS)s+D(LHW)s)
A(LHW)s	=	systol. Bewegungsamplitude der Hinterwand
A(MI)	=	systolische Amplitude der Mitralklappe
ES	=	ES-Abstand
DV(s)	=	systolische Durchmesserverkürzung
DV(s/2)	=	mittsystolische Durchmesserverkürzung
WD/ESD	=	relative systolische Wanddicke
WS(s)	=	endsystolische Wandspannung
ESD/BSA	=	endsystolischer Durchmesserindex
+-	=	plus bzw. minus (z.B. Mittelwert plus bzw. minus Standardabweichung)

7. LITERATURVERZEICHNIS:

1. ABBASI, A.S., DE CRISTOFARO, D., ANABTAWI, J., IRWIN, L.: Mitral valve prolapse: comparative value of m-mode, two-dimensional and doppler echocardiography, J. Am. Coll. Cardiol., 2: 1219, 1983

2. AHMED, S.S., LEVINSON, G.E., WEISSE, A.B., REGAN, T.J.: The effect of angiotensin on myocardial contractility, J. Clin. Pharmacol., 15: 276, 1975

3. AJISAKA, R.: Role of exercise echocardiography as a predictor of coronary artery disease. Detection of exercise-induced asynergy by M-mode echocardiography, Jpn. Heart J., 24: 161, 1983

4. ALPERT, M.A., CARNEY, R.J., FLAKER, G.C., SANFELIPPO, J.F., WEBEL, R.R., KELLY, D.L.: Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiographic signs of mitral valve prolapse, Am. J. Cardiol., 54: 792, 1984

5. AMIDI, M., LEON, D.F., DE GROOT, W.J., KROETZ, F.W., LEONARD, J.J.: Effect of the thyroid state on myocardial contractility and ventricular ejection rate in man, Circulation, 38: 229, 1968

6. ANTONACCIO, M.J.: Cardiovascular pharmacology, Second edition, Raven Press, New York, 68, 1984

7. AUTENRIETH, G., ANGERMANN, C., BOLTE, H.-D.: Veränderungen echokardiographisch bestimmbarer Meßgrößen des linken Ventrikels unter Einfluß von Atropin, Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg., 42: 353, 1976

8. AUTENRIETH, G., ANGERMANN, C., GOSS, F., BOLTE, H.-D.: Belastungsechokardiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Verh. deutsch. Ges. inn. Med., 83: 231, 1977

9. AUTENRIETH, G., GOSS, F., ANGERMANN, C., BOLTE, H.-D.: Belastungsechokardiographie zur Funktionsdiagnostik des linken Ventrikels, Verh. deutsch. Ges. Kreislaufforsch., 43: 216, 1977

10. AUTENRIETH, G., GOSS, F., ANGERMANN, C., BOLTE, H.-D.: Vergleichende Untersuchungen zur Wertigkeit eines neuen echokardiographischen Parameters der ventrikulären Pumpfunktion, Verh. deutsch. Ges. Kreislaufforsch., 44: 228, 1978

11. AUTENRIETH, G.: Pharmakologische Funktionsprüfungen bei Herzmuskelerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Echokardiographie, Habilitationsschrift der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1978

12. AUTENRIETH, G., KMENT, A., ANTONI, D., ANGERMANN, CH., HÖSS, D.: Ist die Funktion des linken Ventrikels bei der essentiellen Hypertonie normal, gesteigert oder vermindert?, Z. Kardiol., 68: 641, 1979

13. AUTENRIETH, G.: Auswertung und Fehldeutung echokardiographischer Befunde, Internist, 24: 429, 1983

14. BANERJEE, S.K., FLINK, I.L., MORKIN, E.: Enzymatic properties of native and N-ethylmaleimide-modified cardiac myosin from normal and thyrotoxic rabbits, Circ. Res., 39: 319, 1976

15. BARLOW, J.B., BOSMAN, C.K., POCOCK, W.A., MARCHAND, P.: Late systolic murmurs and non-ejection ("mid-late") systolic clicks, Br. Heart J., 30: 203, 1968

16. BARNETT, H.J.M., BOUGHNER, D.R., TAYLOR, D.W., COOPER, P.E., KOSTUK, W.J., NICHOL, P.M.: Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events, N.Engl.J.Med., 302:139, 1980

17. BASEDOW, K.A., v.: Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle, Wschr. ges. Heilk., 1: 197, 1840

18. BASSAND, J.P., APFELL, F., BEEQUE, P., BERTHOUT, P., ETIVENT, J.P., MAURAT, J.P.: Interet du test a l'angiotensine dans l'evaluation de la performance ventriculaire gauche de l'insuffisance aortique chronique, Arch. Med. Coeur, 3: 288, 1979

19. BAUER, F.: Datenanalyse mit SPSS, Springer-Verlag, Berlin, 1984

20. BELENKIE, I., NUTTER, D.O., CLARK, D.W., McCRAW, D.B., RAIZNER, A.E.: Assessment of left ventricular dimensions and function by echocardiography, Am. J. Cardiol., 31: 755, 1973

21. BETRIN, A., WIGLE, E.D., FELDERHOF, C.H.: Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve associated with reduced end-systolic volume of the left ventricle, Chest, 60: 114, 1971

22. BEUTEL, P., SCHUBÖ, W.: SPSS 9. Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften, 4.Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1983

23. BEZNAK, M.: Cardiovascular effects of thyroxine treatment in normal rats, Canad. J. Biochem., 40: 1647, 1962

24. BIANCO, J.A., LASKEY, W.K., MAKEY, D.G., SHAFER, R.B.: Angiotensin infusion effects on left ventricular function: assessment in normal subjects and in patients with coronary disease, Chest, 77: 172, 1980

25. BOLEN, J.L., HOLLOWAY, E.L., ZENER, J.C., HARRISON, D.C., ALDERMAN, E.L.: Evaluation of left ventricular function in patients with aortic regurgitation using afterload stress, Circulation, 53: 132, 1976

26. BORER, J.S., BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., KENT, K.M., EPSTEIN, S.E., JOHNSTON, G.S.: Real-time radionuclide cineangiography in the noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary artery disease, N. Engl. J. Med., 296: 839, 1977

27. BORER, J.S., BACHARACH, S.L., GREEN, M.V., KENT, K.M., JOHNSTON, G.S., EPSTEIN, S.E., HENRY, W.L.: Exercise-induced left ventricular dysfunction in symptomatic and asymptomatic patients with aortic regurgitation: assessment with radionuclide cineangiography, Am. J. Cardiol., 42: 351, 1978

28. BOROW, K.M., GREEN, L.H., MANN, T., SLOSS, L.J., BRAUNWALD, E., COLLINS, J.J.jr., GROSSMAN, W., End-systolic volume as a predictor of post-operative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation, Am. J. Med., 68: 655, 1980

29. BOROW, K.M., GREEN, L.H., GROSSMAN, W., BRAUNWALD, E.: Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans: normal values and sensitivity to inotropic state, Am. J. Cardiol., 50: 1301, 1982

30. BOROW, K.M., NEUMANN, A., WYNNE, J.: Sensitivity of end-systolic pressure-dimension and pressure-volume relations to the inotropic state in humans, Circulation, 65: 988, 1982

31. BOROW, K.M., PROPPER, R., BIERMAN, F.Z., GRADY, S., INATI, A.: The left ventricular end-systolic pressure-dimension relation in patients with thalassemia major: a new noninvasive method for assessing contractile state, Circulation, 66: 980, 1982

32. BOROW, K.M., HENDERSON, C., NEUMAN, A., COLAN, S., GRADY, S., PAPISH, S., GOORIN, A.: Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin, Ann. Int. Med., 99: 750, 1983

33. BOUDOULAS, H., REYNOLDS, J.C., MAZZAFERRI, E., WOOLEY, C.F.: Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome: a neuroendocrine-cardiovascular process, Circulation, 61: 1200, 1980

34. BRANZI, A., LOLLI, C., PIOVACCARI, G., RAPEZZI, C., BINETTI, G., ZANNOLI, R., MAGNANI, B.: Echocardiographic evaluation of the response to afterload stress test in young asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation: sensitivity of the endsystolic pressure-volume relation, Circulation, 70: 561, 1984

35. BRAUN, W.E., RONAN, J., SCHACTER, B., GARDIN, J., ISNER, J., GRECEK, D.: HLA antigens in mitral valve prolapse, Transplant. Proceed., 9: 1869, 1977

36. BRODIE, B.R., McLAURIN, L.P., GROSSMAN, W.: Combined hemodynamic-ultrasonic method for studying left ventricular wall stress: comparison with angiography, Am. J. Cardiol., 37: 864, 1976

37. BUCCINO, R.A., SPANN, J.F.Jr., POOL, P.E., SONNENBLICK, E.H., BRAUNWALD, E.: Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium, J. Clin. Invest., 46: 1669, 1967

38. BURCH, G.E., DE PASQUALE, N.P., PHILIPS, J.H.: Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction, Arch. Int. Med., 112: 112, 1963

39. BURCKHARDT, D., STAUB, J.-J., KRAENZLIN, M., RAEDER, E., ENGEL, U., CLOPPENBURG, P.: The systolic time intervals in thyroid dysfunction, Am. Heart J., 95: 187, 1978

40. CALDWELL, J.H., HAMILTON, G.W., SORENSEN, S.G., RITCHIE, J.L., WILLIAMS, D.L., KENNEDY, J.W.: The detection of coronary artery disease with radionuclid techniques: a comparison of rest-exercise thallium imaging and ejection fraction response, Circulation, 61: 610, 1980

41. CARABELLO, B.A., GREEN, L.H., GROSSMAN, W., COHN, L.H., KOSTER, J.K., COLLINS, J.J.jr.: Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacemnent in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure, Circulation, 62: 42, 1980

42. CARABELLO, B.A., NOLAN, S.P., McGUIRE, L.B.: Assessment of preoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: value of the end-systolic wall stress - end-systolic volume ratio, Circulation, 64: 1212, 1981

43. CARABELLO, B.A., SPANN, J.F.: The uses and limitations of end-systolic indexes of left ventricular function, Circulation, 69: 1058, 1984

44. CARCELLER, A.M., FOURON, J.C., LETARTE, J., DUCHARME, G., DOESBURG, N.H.v., MAURAN, P., DAVIGNON, A., Absence of mitral valve prolapse in juvenile hyperthyroidism, Am. J. Cardiol., 54: 455, 1984

45. CHAKRAVARTY, J., GUANSING, A.R., CHAKRAVARTY, S., HUGHES, C.V.: Systolic time intervals as indicators of myocardial thyroid hormone effect: a correlative study in hypothyroid and hyperthyroid patients, Acta Endocrinol. (Copenh.), 87: 507, 1978

46. CHANDRARATNA, P.A., NIMALASURIYA, A., KAWANISHI, D., DUNCAN, P., ROSIN, B., RAHIMTOOLA, S.H.: Identification of the increased frequency of cardiovascular abnormalities associated with mitral valve prolapse by two-dimensional echocardiography, Am. J. Cardiol., 54: 1283, 1984

47. CHANNICK, B.J., ADLIN, E.V., MARKS, A.D., DENENBERG, B.S., McDONOUGH, M.T., CHAKKO, C., SPANN, J.F.: Hyperthyroidism and mitral-valve prolapse, N. Engl. J. Med., 305: 497, 1981

48. CHIODO, A., MASTRANGELO, D., MORRONE, A., ILICETO, S., RIZZON, P.: Angiographic diagnosis of mitral valve prolapse: errors and limitations, G. Ital. Cardiol., 13: 283, 1983

49. CIARALDI, T., MARINETTI; G.V.: Thyroxine and propylthiouracil effects in vivo on alpha and beta adrenergic receptors in rat heart, Biochem. Biophys. Res. Commun., 74: 984, 1977

50. CLARK, R.D., KORCUSKA, K., COHN, K.: Serial echocardiographic evaluation of left ventricular function in valvular disease, including reproducibility guidelines for serial studies, Circulation, 62: 564, 1980

51. COHEN, J., AROESTY, J.M., ROSENFELD, M.G.: Determinants of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in mice, Circ. Res., 18: 388, 1966

52. COHEN, M.V., SCHULMAN, I.C., SPENILLO, A., SURKS, M.I.: Effects of thyroid hormone on left ventricular function in patients treated for thyrotoxicosis, Am. J. Cardiol., 48: 33, 1981

53. COOPER, M.W., LUTHERER, L.O., LUST, R.M.: Postextrasystolic potentiation and echocardiography: the effect of varying basic heart rate, extrasystolic coupling interval and postextrasystolic interval, Circulation, 66: 771, 1982

54. COOPER, R.H., O'ROURKE, R.A., KARLINER, J.S., PETERSON, K.L., LEOPOLD, G.R.: Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of the mean rate of circumferential fiber shortening in man, Circulation, 46: 914, 1972

55. CORRIGAL, D., BOLEN, J., HANCOCK, E.W.: Mitral valve prolapse and infective endocarditis, Am. J. Med., 63: 215, 1977

56. CROWLEY, W.F.jr., RIDGWAY, E.C., BOUGH, E.W., FRANCIS, G.S., DANIELS, G.H., MALOOF, F.: Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism: response to gradual thyroxine replacement, N. Engl. J. Med., 296: 1, 1976

57. CYRAN, J., BOLTE, H.-D.: Zur diagnostischen Aussagefähigkeit des Angiotensin-Infusionstestes als Funktionsprüfung des Ventrikelmyokards, Verh. deutsch. Ges. f. Kreislauff., 42: 147, 1976

58. DARSEE, J.R., MIKOLICH, J.R., NICOLOFF, N.B., LESSER, L.E.: Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy young men, Circulation, 59: 619, 1979

59. DE GROOT, W.J., LEONARD, J.J.: Hyperthyroidism as a high cardiac output state, Am. Heart J., 79: 265, 1970

60. DE MARIA, A.N., KING, J.F., BOGREN, H.G., LIES, J.E., MASON, D.T.: The variable spectrum of echocardiographic manifestations of the mitral valve prolapse syndrome, Circulation, 50: 33, 1974

61. DE MARIA, A.N., NEUMANN, A., LEE, G., MASON, D.T.: Echocardiographic identification of the mitral valve prolapse syndrome, Am. J. Med., 62: 819, 1977

62. DEMPSEY, P.J., McCALLUM, Z.T., KENT, K.M., COOPER, T.: Direct myocardial effects of angiotensin II, Am. J. Physiol., 220, 477, 1971

63. DENENBERG, B.S., CRINER, G., JONES, R., SPANN, J.F.: Cardiac function in sickle cell anemia, Am. J. Cardiol., 51: 1674, 1983

64. DEVEREUX, R.B., PERLOFF, J.K., REICHEK, N., JOSEPHSON, M.E.: Mitral valve prolapse, Circulation, 54: 3, 1976

65. DEVEREUX, R.B., REICHEK, N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method, Circulation, 55: 613, 1977

66. DEVEREUX, R.B., LUTAS, E.M., CASALE, P.N., KLIGFIELD, P., HAMMOND, I.W., MILLER, D.H., LARAGH, J.H.: Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements, J. Am. Coll. Cardiol., 4: 1222, 1984

67. DEVEREUX, R.B.: Echocardiography: State of the art, Cardiology, 71: 118, 1984

68. DILLON, J.C., HAINE, C.L., CHANG, S., FEIGENBAUM, H.: Use of echocardiography in patients with prolapsed mitral valve, Circulation, 43: 503, 1971

69. DOI, Y.L., SPODICK, D.H., HAMASHIGE, N., YONEZAWA, Y., SUGIURA, T., BISHOP, R.L.: Echocardiographic study of left ventricular wall motion in mitral valve prolapse, Am. Heart J., 108: 105, 1984

70. DOWNING, S.E., SONNENBLICK, E.H.: Effects of continous administration of angiotensin II on ventricular performance, J. Appl. Physiol., 18: 585, 1963

71. DOWNING, S.E., SONNENBLICK, E.H.: Cardiac muscle mechanics and ventricular performance. Force and time parameters, Am. J. Physiol., 207: 705, 1964

72. DRAKE, C.A., HODSDEN, J.E., SRIDHARAN, M.R., FLOWERS, N.C.: Evaluation of the association of mitral valve prolapse in patients with Wolff-Parkinson-White type ECG and its relationship to the ventricular activation pattern, Am. Heart J., 109: 83, 1985

73. EDLER, I., HERTZ, C.H.: Use of ultrasonic reflectoscope for continuous recording of movements of heart walls, Kungl. Fysiogr. Sall. Lund. Forhandl., 24: 40, 1954

74. FARRY, J.P., SIMON, A.L., ROSS, A.M., COHEN, L.S., WOLFSON, S.: Quantitative angiographic assessment of the mitral annulus in the prolapsing mitral leaflet syndrome, Circulation, 51: 12, 1975

75. FEIGENBAUM, H.: Echocardiography, 4th edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1986

76. FIORETTI, P., ROELANDT, J., SCLAVO, M., DOMENICUCCI, S., HAALEBOS, M., BOS, E., HUGENHOLTZ, P.G.: Postoperative regression of left ventricular dimensions in aortic insufficiency: a long-term echocardiographic study, J. Am. Coll. Cardiol., 5: 856, 1985

77. FIRTH, B.G.: The value of rest and exercise radionuclide ventriculography as compared to echocardiography and angiography in detection of left ventricular dysfunction in patients with chronic aortic regurgitation, Herz, 9: 279, 1984

78. FORFAR, J.C., SAWERS, J.S.A., TOFT, A.D.: Cardiovascular responses in hyperthyroidism before and during beta-adrenoceptor blockade: evidence against adrenergic hypersensitivity, Clin. Endocrinol., 16: 441, 1982

79. FORFAR, J.C., MUIR, A.L., SAWERS, S.A., TOFT, A.D.: Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy, N. Eng. J. Med., 307: 1165, 1982

80. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Pharmakologie und Toxikologie, 4. Auflage, B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim, 145, 1984

81. FORTUIN, N.J., HOOD, W.P., SHERMAN, M.E., CRAIGE, E.: Determination of left ventricular volumes by ultrasound, Circulation, 44: 575, 1971

82. FORTUIN, N.J., PAWSEY, C.G.K.: The evaluation of left ventricular function by echocardiography, Am. J. Med., 63: 1, 1977

83. FOWLER, N.O., HOLMES, J.C.: Coronary and myocardial actions of angiotensin, Circ. Res., 14: 191, 1964

84. FRANK, M.J., NADIMI, M., CASANEGRA, P., STEIN, P., PEKAAR, R.: Effect of angiotensin on myocardial function, Am. J. Physiol., 218: 1267, 1970

85. FRANK, O.: Die Grundform des arteriellen Pulses, Z. Biol., 37: 483, 1898

86. FRIEDMAN, J.M., FIALKOW, P.J.: The genetics of Graves' disease, Clin. Endocrinol. Metab., 7: 47, 1978

87. GIBBONS, R.J., LEE, K.L., COBB, F., JONES, R.H.: Ejection fraction response to exercise in patients with chest pain and normal coronary arteriograms, Circulation, 64: 952, 1981

88. GIBSON, J.G. 2d, HARRIS, A.W.: Clinical studies of the blood volume. V. Hyperthyreoidism and myxedema, J. Clin. Invest., 18: 59, 1939

89. GILBERT, B.W., SCHATZ, R.A., RAMM, O.T.v., BEHAR, V.S., KISSLO, J.A.: Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation, Circulation, 54: 716, 1976

90. GLICK, G., BRAUNWALD, E.: Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of heart rate, Circ. Res., 16: 363, 1965

91. GOOCH, A.S., FIORELLO, V., MARANHAO, V.: Arrhythmias and left ventricular asynergy in the prolapsing mitral leaflet syndrome, Am. J. Cardiol., 29: 611, 1972

92. GOODKIND, M.J., DAMBACH, G.E., THYRUM, P.T., LUCHI, R.J.: Effect of thyroxine on ventricular myocardial contractility and ATPase activity in guinea pigs, Am. J. Physiol., 226: 66, 1974

93. GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G., RALL, T.W., MURAD, F.: The pharmacological basis of therapeutics, 7th edition, Macmillan Publishing Company, New York, 639, 1986

94. GOSS, F.: Die Aussagefähigkeit der Echokardiographie bei Herzmuskelerkrankungen: Untersuchungen der Ventrikelfunktion unter Nachlasterhöhung mit Angiotensin, Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1982

95. GRADY, S.R., BOROW, K.M., GOORIN, A.M., WILLIAMS, R.G.: Noninvasive detection of left ventricular dysfunction in children using afterload challenge. (abstr), Am. J. Cardiol., 49: 975, 1982

96. GRAETTINGER, W.F.: The cardiovascular response to chronic physical exertion and exercise training: an echocardiographic rewiev, Am. Heart H., 108: 1014, 1984

97. GROSSMAN, W., ROBIN, N.I., JOHNSON, L.W., BROOKS, H.L., SELENKOW, H.A., DEXTER, L.: The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis: role of the beta-adrenergic receptor, Ann. Int. Med., 74: 869, 1971

98. GROSSMAN, W., ROBIN, N.I., JOHNSON, L.W., BROOKS, H., SELENKOW, H.A., DEXTER, L.: Effects of beta blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis, Ann. Int. Med., 74: 875, 1971

99. GROSSMAN, W., BRAUNWALD, E., MANN, T., McLAURIN, L.P., GREEN, L.H.: Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from endsystolic pressure-volume relations, Circulation, 56:845, 1977

100. HAIKAL, M., ALPERT, M.A., WHITING, R.B., AHMAD, M., KELLY, D.: Sensitivity and specificity of m-mode echocardiographic signs of mitral valve prolapse, Am. J. Cardiol., 50: 185, 1982

101. HANCOCK, E.W., COHN, K.: The syndrome associated with midsystolic click and late systolic murmur, Am. J. Med., 41: 183, 1966

102. HARMS, V.: Biomathematik: Statistik und Dokumentation, 2.Auflage, Harms Verlag, Kiel, 1977

103. HENRY, W.L., SARE, J., GARDIN, J.M., HEPNER, S.I., McKAY, J., WEINER, M.: Echocardiographic measurements in normal subjects: growth related changes that occur between infancy and early childhood, Circulation, 57: 278, 1978

104. HENRY, W.L., GARDIN, J.M., WARE, J.H.: Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age, Circulation, 62: 1054, 1980

105. HENRY, W.L., DE MARIA, A., GRAMIAK, R., POPP, R.L., SAHN, D.J., TEICHHOLZ, L.E., WEYMAN, A.E.: Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography, Circulation, 62: 212, 1980

106. HENRY, W.L., BONOW, R.O., ROSING, D.R., EPSTEIN, S.E.: Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. II. Serial echocardiographic evaluation of asymptomatic patients, Circulation, 61: 484, 1980

107. HIRSHLEIFER, J., CRAWFORD, M., O'ROURKE, R.A., KARLINER, J.S.: Influence of acute alterations in heart rate and systemic arterial pressure on echocardiographic measures of left ventricular performance in normal human subjects, Circulation, 52: 835, 1975

108. HOLT, J.P.: Regulation of the degree of emptying of the left ventricle by the force of ventricular contraction, Circ. Res., 5: 281, 1957

109. HOLT, J.P., RHODE, E.A., KINES, H.: Ventricular volumes and body weight in mammals, Am. J. Physiol., 215: 704, 1968

110. HORWITZ, L.D., BISHOP, V.S.: Left ventricular pressure-dimension relationships in the conscious dog, Cardiovasc. Res., 6: 163, 1972

111. HOWITT, G., ROWLANDS, D.J., LEUNG, D.Y.T., LOGAN, W.F.W.E.: Myocardial contractility, and the effects of beta-adrenergic blockade in hypothyroidism and hyperthyroidism, Clin. Sci., 34: 485, 1968

112. HULL, C.H., NIE, N.H.: SPSS UPDATE 7-9: New procedures and facilities for releases 7-9, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1981

113. HUNT, D., SLOMAN, G.: Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve occurring in eleven members of a family, Am. Heart J., 78: 149, 1969

114. HUXLEY, R.L., GAFFNEY, F.A., CORBETT, J.R., FIRTH, B.G., PESHOCK, R., LEWIS, S.E., WILLERSON, J.T.: Early detection fo left ventricular dysfunction in chronic aortic regurgitation as assessed by contrast angiography, echocardio-

graphy, and rest and exercise scintigraphy, Am. J. Cardiol., 51: 1542, 1983

115. IIZUKA, M.: End-systolic pressure-volume relations, Circulation, 58: 379, 1978

116. IIZUKA, M.: Comments on "the ventricular pressure-volume diagram revisited", Circ. Res., 44: 731, 1979

117. ISKANDRIAN, A.S., AKKI, A.H., BEMIS, C.E., KANE, S.A., BOSTON, B., AMENTA, A.: Left ventricular end-systolic pressure-volume relationship in man and its sensitivity for assessment of left ventricular function, Circulation, 51: 1057, 1983

118. JERESATY, R.M.: Mitral valve prolapse-click syndrome, Prog. Cardiovasc. Dis., 15: 623, 1973

119. JOHNSON, P.N., FREEDBERG, A.S., MARSHALL, J.M.: Action of thyroid hormone on the transmembrane potential from sinoatrial cells and atrial muscle cells in isolated atria of rabbits, Cardiology, 58: 273, 1973

120. KEIDEL, W.D.: Über eine Methode zur Registrierung der Volumenänderung des Herzens am Menschen, Z. Kreislauff., 39: 257, 1950

121. KOCH-WESER, J.: Nature of the inotropic action of angiotensin on ventricular myocardium, Circ. Res., 16: 230, 1965

122. KRAWIETZ, W., WERDAN, K., ERDMANN, E.: Effect of thyroid status on ß-adrenergic receptor adenylate cyclase activity and guanine nucleotide regulatory unit in rat cardiac and erythrocyte membranes, Biochem. Pharmacol., 31: 2463, 1982

123. KRÜSKEMPER, H.L., JOSEPH, K., KÖBBERLING, J., REINWEIN, D., SCHATZ, H., SEIF, F.J.: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten: Neue Fassung der Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Endokrinologie-Informationen, 1: 18, 1985

124. LANGE, L., LICHTENSTERN, E., BEIN, G.: Standardisierungsempfehlungen für Abbildungen und Nomenklatur in der zweidimensionalen Echokardiographie, Z. Kardiol., 70: 472, 1981

125. LAPIDO, G.D.A., DUNN, F.G., PRINGLE, T.H., BASTIAN, B., LAWRIE, T.D.V.: Serial measurements of left ventricular dimensions by echocardiography. Assessment of week-to-week, inter- and intraobserver variability in normal subjects and in patients with valvular heart disease, Br. Heart J., 44: 284, 1980

126. LEBWOHL, M.G., DISTEFANO, D., PRIDLEAU, P.G., URAM, M., YANNUZZI, L.A., FLEISCHMAJER, R.: Pseudoxanthoma elasticum and mitral valve prolapse, N. Engl. J. Med., 307: 228, 1982

127. LEWIS, B.S., EHRENFELD, E.N., LEWIS, N., GOTSMAN, M.S.: Echocardiographic left ventricular function in thyrotoxicosis, Am. Heart J., 97: 460, 1979

128. LÜDERITZ, B., NAUMANN D'ALNONCOURT, C., BOLTE, H.-D.: Zur kardialen Wirkung der Schilddrüsenhormone: Elektrophysiologische Messungen am Papillarmuskel des Herzens, Klin. Wschr., 50: 978, 1972

129. LÜDERITZ, B.: Herzfunktion bei Hyperthyreose, Internist, 16: 524, 1975

130. McKILLOP, J.H., BRISTOW, M.R., GORIS, M.L., BILLINGHAM, M.E., BOCKEMUEHL, K.: Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fraction in doxorubicin cardiotoxicity, Am. Heart J., 106: 1048, 1983

131. McKUSICK, V.A.: Multiple forms of the Ehlers-Danlos syndrome, Arch. Surg., 109: 475, 1974

132. MAHLER, F., COVELL, J.W., ROSS, J.Jr.: Systolic pressure-dimension relations in the normal conscious dog, Cardiovasc. Res., 9: 447, 1975

133. MALCOLM, A.D., BOUGHNER, D.R., KOSTUK, W.J., AHUJA, S.P.: Clinical features and investigative findings in presence of mitral leaflet prolapse: Study of 85 consecutive patients, Br. Heart J., 38: 244, 1976

134. MARKIEWICZ, W., STONER, J., LONDON, E., HUNT, S.A., POPP, R.L.: Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy young females, Circulation, 53: 464, 1976

135. MARKIEWICZ, W., POPP, R.L.: Effect of transducer placement on echocardiographic mitral valve motion, Am. Heart J., 96: 555, 1978

136. MARKOWITZ, C., YATER, W.M.: Response of explanted cardiac muscle to thyroxine, Am. J. Physiol., 100: 162, 1932

137. MARSH, J.D., GREEN, L.H., WYNNE, J., COHN, P.F., GROSSMAN, W.: Left ventricular end-systolic pressure-dimension and stress-length relations in normal human subjects, Am. J. Cardiol., 44: 1311, 1979

138. MASON, J.W., KOCH, F.H., BILLINGHAM, M.E., WINKLE, R.A.: Cardiac biopsy evidence for a cardiomyopathy associated with symptomatic mitral valve prolapse, Am. J. Cardiol., 42: 557, 1978

139. MASON, S.J., WEISS, J.L., WEISFELDT, M.L., GARRISON, J.B., FORTUIN, N.J.: Exercise echocardiography: Detection of wall motion abnormalities during ischemia, Circulation, 59: 50, 1979

140. MASSIE, B.M., SCHILLER, N.B., RATSHIN, R.A., PARMLEY, W.W.: Mitral-septal separation: New echocardiographic index of left ventricular function, Am. J. Cardiol., 39: 1008, 1977

141. MEHMEL, H.C., STOCKINS, B., RUFFMANN, K., OLSHAUSEN, K.v., SCHULER, G., KÜBLER, W.: The linearity of the end-systolic pressure-volume relationship in man and its sensitivity for assessment of left ventricular function, Circulation, 63: 1216, 1981

142. MERILLON, J.P., PASSA, P.H., CHASTRE, J., WOLF, A., GOURGON, R.: Left ventricular function in hyperthyroidism, Br. Heart J., 46: 137, 1981

143. MIRSKY, I.D.: Review of various theories for the evaluation of left ventricular wall stress, chap 13, In Cardiac Mechanics: Physiological, Clinical and Mathematical Considerations (Mirsky, I.D., Ghista, D.N., Sandler, H., ed.). New York, John Wiley, 381, 1974

144. MONROE, R.G., FRENCH, G.N.: Left ventricular pressure- volume relationships and myocardial oxygen consumption in the isolated heart, Circ. Res., 9: 362, 1961

145. NEW YORK HEART ASSOCIATION. Criteria Committee of the New York Heart Ass., Inc.: Disease of the heart and blood vessels. (Nomenclature and criteria for diagnosis), 6th edition, Little, Brown and Company, Boston, 1964

146. NIVATPUMIN, T., KATZ, S., SCHEUER, J.: Peak left ventricular systole pressure/end-systolic volume ratio: a sensitive detector of left ventricular disease, Am. J. Cardiol., 43: 969, 1979

147. NIXON, J.V., ANDERSON, R.J., COHEN, M.L.: Alterations in left ventricular mass and performance in patients treated effectively for thyrotoxicosis: A comparative echocardiographic study, Am. J. Med., 67: 268, 1979

148. NOLAN, C.M., KANE, J.J., GRUNOW, W.A.: Infective endocarditis and mitral valve prolapse: a comparison with other types of endocarditis, Arch. Int. Med., 141: 447, 1981

149. ODA, T., HAMAMOTO, K., MORINAGA, H.: Stress echocardiography for pediatric patients with symptomatic mitral valve prolapse, Jpn. Circ. J., 47: 1335, 1983

150. ODA, T., HAMAMOTO, K., MORINAGA, H.: Stress echocardiography in children - Comparison between handgrip, ergometer and angiotensin tests, Jpn. Circ. J., 47: 1334, 1983

151. O'ROURKE, R.A., PEGRAM, B., BISHOP, V.S.: Variable effects of angiotensin infusion on the left ventricular function, Cardiovasc. Res., 6: 240, 1972

152. OSBAKKEN, M., BOVE, A.A., SPANN, J.F.: Left ventricular function in chronic aortic regurgitation with reference to end-systolic pressure, volume and stress relations, Am. J. Cardiol., 47: 193, 1981

153. PAPISH, S.W., BOROW, K.M., WYNNE, J., HENDERSON, I.C.: Detection of preclinical left ventricular dysfunction with methoxamine-induced stress in patients treated with adriamycin, Proc. Am. Soc. Clin. Oncology and Am. Assoc. of Cancer Res., 22: 176, 1981

154. PARISI, A.F., HAMILTON, B.P., THOMAS, C.N., MAZZAFERRI, E.L.: The short cardiac pre-ejection period, an index to thyrotoxicosis, Circulation, 49: 900, 1974

155. PARRY, C.H.: Diseases of the heart, collected works, London, 1: 478, 1828

156. PATTERSON, S.W., PIPER, H., STARLING, E.H.: The regulation of the heart beat, J. Physiol. (Lond), 48: 465, 1914

157. PAYNE, R., HORWITZ, L., MULLINS, C.: Comparison of isometric exercise and angiotensin as stress test for the evaluation of left ventricular function, Am. J. Cardiol., 31: 428, 1973

158. PEARLMAN, T.K., FRANKLIN, D.W.: Echocardiographic detection of mitral regurgitation in mitral valve prolapse, Lancee, ed. Echocardiography. The Hague, The Netherlands: Martinus Nijhoff, 255, 1979

159. PERLOFF, J.K., BINNION, P.F., CAULFIELD, W.H., DE LEON, A.C.jr.: The use of angiotensin in the assessment of left ventricular function in fixed orifice aortic stenosis, Circulation, 35: 345, 1967

160. PERLOFF, J.K.: Evolving concepts of mitral valve prolapse (editorial), N. Engl. J. Med., 307: 369, 1982

161. PIATNEK-LEUNISSEN, D., OLSON, R.E.: Cardiac failure in the dog as a consequence of exogenous hyperthyroidism, Circ. Res., 20: 242, 1967

162. PICKERING, N.J., BRODY, J.I., BARRETT, M.J.: Von Willebrand syndromes and mitral valve prolapse, N. Engl. J. Med., 305: 131, 1981

163. POMBO, J.F., RUSSEL, R.O.jr., RACKLEY, C.E., FOSTER, G.L.: comparison of stroke volume and cardiac output determination by ultrasound and dye dilution in acute myocardial infarction, Am. J. Cardiol., 27: 630, 1971

164. POPP, R.L., HARRISON, D.C.: Ultrasonic cardiac echocardiography for determing stroke volume and valvular regurgitation, Circulation, 41, 493, 1970

165. POPP, R.L., FILLY, K., BROWN, O.R., HARRISON, D.C.: Effect of transducer placement on echocardiographic measurements of left ventricular dimensions, Am. J. Cardiol., 35: 537, 1975

166. PROCACCI, P.M., SAVRAN, S.V., SCHREITER, S.L., BRYSON, A.L.: Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women, N. Engl. J. Med., 294: 1086, 1976

167. QUINONES, M.A., MOTEKOFF, D.M., NOURI, S., WINTERS, W.L. Jr., MILLER, R.R.: Noninvasive quantification of left ventricular wall stress, Am. J. Cardiol., 45: 782, 1980

168. RANGANATHAN, N., LAM, J.H.C., WIGLE, E.D.: Morphology of the human mitral valve. II. The valve leaflets, Circulation, 41: 449, 1970

169. REGAN, T.J., LEVINSON, G.E., OLDEWURTEL, H.A., FRANK, M.J., WEISSE, A.B., MOSCHOS, C.B.: Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: Role of ethanol in the production of cardiomyopathy, J. Clin. Invest., 48: 397, 1969

170. REICHEK, N., WILSON, J., SUTTON, M.S.J., PLAPPERT, T.A., GOLDBERG, S., HIRSHFELD, J.W.: Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: Validation of the method and initial application, Circulation, 65: 99, 1982

171. REICHEL, H.: Die Beziehungen zwischen Länge und Spannung, Volumen und Druck des Herzmuskels, Z. Biol., 99: 63, 1939

172. REICHEL, H., KAPAL, E.: Die Mechanik des Herzens bei Änderungen des arteriellen Drucks, Z. Biol., 99: 581, 1939

173. RIECKER, G., BOLTE, H.-D., LÜDERITZ, B., STRAUER, B.E.: Ätiologie und pathophysiologische Grundlagen des akuten Myokardversagens, Verh. deutsch. Ges. Kreislaufforsch., 44, 79, 1978

174. RIECKER, G.: Klinische Kardiologie, 2.Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1982

175. ROELANDT, J., DORP, W.G.v., HUGENHOLTZ, P.G.: Continous analysis of left ventricular function during atrial pacing using echocardiography, Circulation, 51 u. 52, II: 233, 1975

176. RONAN, J.A.jr., STEELMAN, R.B., SCHRANK, J.P., COCHRAN, P.T.: The angiotensin infusion test as a method of evaluating left ventricular function, Am. Heart J., 89: 554, 1975

177. ROSE, J.D., MILLS, P., HOLLINGSWORTH, J., CRAIGE, E.: Long-term prognosis of mitral valve prolapse: 53 patients followed for 10-22 years, Am. J. Cardiol., 39: 272, 1977

178. ROSS, J.Jr., BRAUNWALD, E.: The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angiotensin, Circulation, 29: 739, 1964

179. RUSHMER, R.F., WEST, T.C.: Role of autonomic hormones on left ventricular performance continuously analyzed by electronic computers, Circ. Res., 5: 240, 1957

180. SAGAWA, K., SUGA, H., SHOUKAS, A.A., BAKALAR, K.M.: End-systolic pressure-volume ratio: a new index of ventricular contractility, Am. J. Cardiol., 40: 748, 1977

181. SAGAWA, K.: The ventricular pressure-volume diagram revisited, Circ. Res., 43: 677, 1978

182. SAGAWA, K.: Reply to the preceding letter, Circ. Res., 44: 731, 1979

183. SAGAWA, K.: The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: Definition, modifications and clinical use (editorial), Circulation, 63: 1223, 1981

184. SAHN, D.J., DE MARIA, A., KISSLO, J., WEYMAN, A.: Recommendations regarding quantitation in m-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements, Circulation, 58: 1072, 1978

185. SAMUEL, S., PILDES, R.S., LEWISON, M., ROSENTHAL, M.: Neonatal hyperthyroidism in an infant born of an euthyroid mother, Am J. Dis. Child., 121, 440, 1971

186. SANDLER, G., WILSON, G.M.: Production of cardiac hypertrophy by thyroxine in the rat, Q. J. Exp. Physiol., 41: 282, 1959

187. SANDLER, G., WILSON, G.M.: Nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: A review of 150 patients treated with 131J, Q. J. Med., 28: 347, 1959

188. SAVAGE, D.D.: Mitral valve prolapse in the general population. 1.Epidemiologic features: the Framingham Study, Am. Heart J., 106: 571, 1983

189. SCHAAL, S.F., FONTANA, M.E., WOOLEY, C.F.: Mitral valve prolapse syndrome: Spectrum of conduction defects and arrhythmias (abstr), Circulation, 50:Suppl.III: 97, 1974

190. SCHER, A.M.: Carotid and aortic regulation of arterial blood pressure, Circulation, 56: 521, 1977

191. SCHEUBLE, C., GUILLEVIN, L., HUGUES, J.-N., ATTALI, J.-R., MODIGLIANI, E., SEBAOUN, J.: Etude echocardiographique des insuffisances thyroidiennes et des thyrotoxicoses: resultats preliminaires, Nouv. Presse Med., 25: 1592, 1976

192. SCOGNAMIGLIO, R., ROELANOT, J., FASOLI, G., MARCHESE, D., PRANDI, A.M., STRITONI, P.: Relation between myocardial contractility, hypertrophy and pump performance in patients with chronic aortic regurgitation: an echocardiographic study, Int. J. Cardiol., 6: 473, 1984

193. SEITZ, W.S., SPIEL, M.S.: Echocardiographic formula for computation of left ventricular volume and stroke volume. Comparison with cardiac catheterization and the Teichholz formula, Jpn. Heart J., 24: 863, 1983

194. SHAFER, R.B., BIANCO, J.A.: Assessment of cardiac reserve in patients with hyperthyroidism, Chest, 78: 269, 1980

195. SHAPIRO, S., STEIER, M., DIMICH, I.: Congestive heart failure in neonatal thyrotoxicosis, Clin. Pediatr., 14: 1155, 1975

196. SKELTON, C.L.: The heart and hyperthyroidism, N. Eng. J. Med., 307: 1206, 1982

197. SLUTSKY, R., KARLINER, J., GERBER, K., BATTLER, A., FROELICHER, V., PETERSON, K., ASHBURN, W.: Peak systolic blood pressure/end-systolic volume ratio - assessment at rest and during exercise in normal subjects and patients with coronary heart disease, Am. J. Cardiol., 46: 813, 1980

198. SONNENBLICK, E.H.: Instantaneous force-velocity-length determinants in the contraction of heart muscle, Circ. Res., 16: 441, 1965

199. SPANN, J.F., BOVE, A.A., NATARAJAN, G., KREULEN, T.: Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in aortic stenosis, Circulation, 62: 576, 1980

200. STEFADOUROS, M.A., DOUGHERTY, M.J., GROSSMAN, W., CRAIGE, E.: Determination of systemic vascular resistance by a noninvasive technique, Circulation, 47: 101, 1973

201. STRAUER, B.E.: Kriterien zur Beurteilung der Myokardkontraktilität am normalen Herzmuskel.I., Klin. Wschr., 51: 295, 1973

202. STRAUER, B.E.: Kriterien zur Beurteilung der Myokardkontraktilität am hypertrophierten und insuffizienten Herzen.II., Klin. Wschr., 51: 307, 1973

203. STRAUER, B.E., SCHERPE, A.: Experimental hyperthyroidism. I.Hemodynamics and contractility in situ, Basic. Res. Cardiol., 70: 115, 1975

204. STRAUER, B.E., SCHERPE, A.: Experimental hyperthyroidism. II.Mechanics of contraction and relaxation of isolated ventricular myocardium, Basic. Res. Cardiol., 70: 130, 1975

205. STRAUER, B.E., SCHULZE, W.: Experimental hypothyroidism: depression of myocardial contractile function and hemodynamics and their reversibility by substitution with thyroid hormon, Basic. Res. Cardiol., 71: 624, 1976

206. SUGA, H., SAGAWA, K., SHOUKAS, A.A.: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio, Circ. Res., 32: 314, 1973

207. SUGA, H., SAGAWA, K.: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle, Circ. Res., 35: 117, 1974

208. SUGA, H., SAGAWA, K., KOSTIUK, D.P.: Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, Emax, Cardiovasc. Res., 10: 582, 1976

209. SUGA, H.: End-systolic pressure-volume relations (letters to the editor), Circulation, 59: 419, 1979

210. SUKO, J.: The calcium pump of cardiac sarcoplasmic reticulum: Functional alterations at different levels of thyroid state in rabbits, J. Physiol. (Lond), 228: 563, 1973

211. SULZER, R.: Die mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels, Z. Biol., 92: 545, 1932

212. TAYLOR, R.R., COVELL, J.W., ROSS, J.Jr.: Influence of the thyroid state on left ventricular tension-velocity relations in the intact, sedated dog, J. Clin. Invest., 48: 775, 1969

213. TAYLOR, R.R., COVELL, J.W., ROSS, J.Jr.: Volume-tension diagrams of ejecting and isovolumic contractions in left ventricle, Am. J. Physiol., 216: 1097, 1969

214. TEICHHOLZ, L.E., KREULEN, T., HERMAN, M.V., GORLIN, R.: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic - angiographic correlations in the presence and absence of asynergy, Am. J. Cardiol., 37: 7, 1976

215. THYRUM, P.T., KRITCHER, E.M., LUCHI, R.J.: Effect of L-thyroxine on the primary structure of cardiac myosin, Biochim. Biophys. Acta., 197: 335, 1970

216. ULLRICH, K.J., RIECKER, G., KRAMER, K.: Das Druckvolumendiagramm des Warmblüterherzens (isometrische Gleichgewichtskurven), Pflügers Arch. ges. Physiol., 259: 481, 1954

217. VOSSSCHULTE, K., LASCH, H.G., HEINRICH, F.: Lehrbuch der Inneren Medizin und Chirurgie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 677, 1979

218. WANN, L.S., GROVE, J.R., HESS, T.R., GLISCH, L., PTACIN, M.J., HUGHES, C.V., GROSS, C.M.: Prevalence of mitral prolapse by two dimensional echocardiography in healthy young women, Br. Heart J., 49: 334, 1983

219. WANN, L.S., GROSS, C.M., WAKEFIELD, R.J, KALBFLEISCH, J.H.: Diagnostic precision of echocardiography in mitral valve prolapse, Am. Heart J., 109: 803, 1985

220. WEBER, K.T., JANICKI, J.S., HEFNER, L.L.: Left ventricular force-length relations of isovolumic and ejecting contractions, Am. J. Physiol., 231: 337, 1976

221. WEBER, K.T., JANICKI, J.S.: Instantaneous force-velocity-length relations in isolated dog heart, Am. J. Physiol., 232: H241, 1977

222. WEBER, K.T., JANICKI, J.S.: The heart as a muscle-pump system and the concept of heart failure, Am. Heart J., 98: 371, 1979

223. WEISSLER, A.M., LEWIS, R.P., LEIGHTON, R.F.: The systolic time intervals as a measure of left ventricular performance in man, Progress in Cardiology, Philadelphia, Lea and Febiger, 1: 155, 1972

224. WIGGERS, C.J.: Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle, Am. J. Physiol., 56: 415, 1921

225. WINKLE, R.A., LOPES, M.G., FITZGERALD, J.W.: Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse, Circulation, 52: 73, 1975

226. WINKLE, R.A., LOPES, M.G., POPP, R.L.: Life-threatening arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome, Am. J. Med., 60: 961, 1976

227. WISEMAN, M., DIEWS, U., KRATZER, W., PAUSINGER, G.: CHARTS: Business- und statistische Graphik, Benutzer-Manual, Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften Benutzerschrift Nr. 8601/1, 1986

228. WOOD, S.J., THOMAS, J., BRAIMBRIDGE, M.V.: Mitral valve disease and open heart surgery in osteogenesis imperfecta tarda, Br. Heart J., 35: 103, 1973

229. YANOUSSI, K.: Herzfunktion bei Patienten ohne und mit Wanddyskinesie: Echokardiographisch-Kineangiographische Vergleichsstudie, Z. Kardiol., 65: 143, 1976

230. YAZAKI, Y., RABEN, M.S.: Effect of the thyroid state on the enzymatic characteristics of cardiac myosin: a difference in behavior of rat and rabbit cardiac myosin, Circ. Res., 36: 208, 1975

8. TABELLARISCHE ZUSAMMENSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE:

Folgender Erhebungsbogen wurde eigens für diese Studie entworfen und überführt die Untersuchungsergebnisse in eine EDV-lesbare Form. Dabei faßt ein Block von 10 Zeilen mit jeweils bis zu 80 Spalten sämtliche Daten einer untersuchten Person zusammen:

ERHEBUNGSBOGEN:

Zeile	Spalte	Befund mit Codierung
PATIENTENDATEN:		
1	01-03	Probanden-/Patientennummer (laufende Nummer)
1	04-08	Leerstellen
1	09	Geschlecht: 0=männlich, 1=weiblich
1	10-15	Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr)
1	16-17	Alter (zum Untersuchungszeitpunkt)
1	18-23	Datum der Untersuchung (Tag, Monat, Jahr)
ANAMNESE:		
1	24	Hyperthyreosesymptomatik: 0=keine, 1=gering, 2=ausgeprägt
1	25-27	Beginn der hyperthyreoten Beschwerden (Wochen)
1	28	Muskelschwäche: 0=keine, 1=gering, 2=ausgeprägt
1	29	Herzinsuffizienz: 0=nein, 1=Grad I NYHA (usw. bis 4=Grad IV)
1	30	Orthopnoe: 0=nein, 1=ja
1	31	Kardiale Ödeme: 0=nein, 1=ja
1	32	Arrhythmien: 0=nein, 1=unregelm. Tachykardien, 2=regelm. Tachyk., 3=Bradykardien
1	33	Erscheinungsbild der Arrhythmien: 0=keine, 1=anfallsweise ohne Folgestörung, 2=anfallsweise mit Folgestörung, 3=permanent
1	34	Angina pectoris: 0=nein, 1=ja
1	35	Atypischer Herzschmerz: 0=nein, 1=ja
1	36	Hypertonus: 0=nein, 1=ja
1	37	Andere kardiale Vorerkrankungen: 0=nein, 1=ja
KLINIK:		
1	38-40	Körpergröße (cm)
1	41-43	Körpergewicht (kg)
1	44	Größe der Schilddrüse: 0=nicht vergrößert, 1=Struma Grad 0 (usw. bis 4=Grad 3)
1	45	Tastbare Knoten (Schilddrüse): 0=nein, 1=ja
1	46	Tastbares Schwirren (Schilddrüse): 0=nein, 1=ja
1	47	Endokrine Ophthalmopathie: 0=keine, 1=gering, 2=ausgeprägt
1	48	Protrusio bulbi: 0=nein, 1=ja
1	49	Lidödem: 0=nein, 1=ja
1	50	Augenmuskelparesen: 0=nein, 1=ja
1	51	Herzspitzenstoß hebend: 0=nein, 1=ja
1	52	Auskultation normabweichend: 0=nein, 1=ja
1	53	Systolikum: 0=nein, 1=ja
1	54	Diastolikum: 0=nein, 1=ja
1	55	Diastolischer Galopp: 0=nein, 1=ja

ERHEBUNGSBOGEN (Fortsetzung)

Zeile	Spalte	Befund mit Codierung
VORMEDIKATION		
1	56	Thyreostatika: 0=nein, 1=ja
1	57	Schilddrüsenhormone: 0=nein, 1=ja
1	58	Zustand nach Radiojodtherapie: 0=nein, 1=ja
1	59	Zustand nach Strumektomie: 0=nein, 1=ja
1	60	Diuretika: 0=nein, 1=ja
1	61	Digitalis: 0=nein, 1=ja
1	62	Methylxanthine: 0=nein, 1=ja
1	63	Betarezeptorenblocker: 0=nein, 1=ja
1	64	Nitrate: 0=nein, 1=ja
1	65	Kalziumantagonisten: 0=nein, 1=ja
1	66	Vasodilatantien: 0=nein, 1=ja
1	67	Andere Antihypertensiva: 0=nein, 1=ja
1	68	ACE-Hemmer: 0=nein, 1=ja
1	69	Antikoagulantien: 0=nein, 1=ja
1	70	Antiarrhythmika: 0=nein, 1=ja
1	71	Sympathomimetika: 0=nein, 1=ja
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: LABOR		
2	01-03	Thyroxin, gesamt (ng/0.1 ml mit 1 Stelle hinter Komma)
2	04-06	Trijodthyronin, gesamt (ng/ml mit 1 Stelle hinter Komma)
2	07-09	Thyroxinbindungsindex
2	10-12	TRH-Test (i.v. nach 30')
2	13-15	TRH-Test (nasal nach 30')
2	16	Mikrosomale Antikörper: 0=negativ, 1=niedrige Titer, 2=mittelhohe T., 3=hohe T.
2	17	Schilddrüsenstimul. Ak: 0=negativ, 1=niedrige Titer, 2=mittelhohe T., 3=hohe T.
2	18	Thyreoglobulin-Antik. : 0=negativ, 1=niedrige Titer, 2=mittelhohe T., 3=hohe T.
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: SZINTIGRAPHIE		
2	19	Speicherung: 0=homogen, 1=warme Areale, 2=kalte Areale
2	20	Autonomes Adenom: 0=keine Autonomie, 1=kompensiert, 2=dekompensiert
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: ORBITA		
2	21	Klinische Hinweise für endokrine Ophthalmopathie
2	22	Augendruck erhöht: 0=nein, 1=ja
2	23	Augenmuskeln verdickt: 0=nein, 1=ja
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: EKG		
2	24	Lagetyp: 0=überdrehter Linkstyp, 1=Linkstyp, 2=Indiff.typ, 3=Steiltyp, 4=Rechtstyp
2	25	Sinusrhythmus: 0=nein, 1=ja
2	26	Absolute Arrhythmie: 0=nein, 1=ja
2	27	Supraventrikuläre Extrasystolen: 0=nein, 1=ja
2	28	Ventrikuläre Extrasystolen: 0=nein, 1=ja
2	29	VES-Salven: 0=nein, 1=ja
2	30	AV-Block: 0=nein, 1=AV-Block Grad I (usw. bis 3=AV-Block Grad III)
2	31	Schenkelblock: 0=nein, 1=Linksschenkelblock, 2=Rechtsschenkelblock
2	32	Alter Vorderwandinfarkt: 0=nein, 1=ja
2	33	Alter Hinterwandinfarkt: 0=nein, 1=ja
2	34	Erregungsrückbildungsstörungen in V1-V3
2	35	Erregungsrückbildungsstörungen in V4-V6

ERHEBUNGSBOGEN (Fortsetzung)

Zeile	Spalte	Befund mit Codierung
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: RÖNTGEN-THORAX		
2	36	Form: 0=normal, 1=leptosom, 2=pyknisch, 3=Flachthorax, 4=Trichterbrust, 5=Emphysem
2	37	Pulmonale Stauung: 0=keine, 1=geringgradig, 2=ausgeprägt
2	38	Lungenparenchymveränderungen: 0=nein, 1=lokalisiert, 2=generalisiert
2	39	Pleuraerguß: 0=nein, 1=rechts, 2=links, 3=beidseits
2	40-42	Herzdurchmesser ap (mm)
2	43-45	Thoraxdurchmesser ap (mm)
2	46	Vergrößerung des linken Ventrikels : 0=nein, 1=gering, 2=mittel, 3=hochgradig
2	47	Vergrößerung des linken Vorhofs : 0=nein, 1=ja
2	48	Vergrößerung des rechten Ventrikels: 0=nein, 1=ja
2	49	Vergrößerung des rechten Vorhofs : 0=nein, 1=ja
2	50	Vergrößerung des Aortenbogens : 0=nein, 1=ja
2	51	Vergrößerung der Pulmonalisbogens : 0=nein, 1=ja
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: ECHOKARDIOGRAMM IN RUHE		
2	52	Mitralklappenprolaps: 0=nein, 1=frühsyst., 2=spätsyst., 3=holosyst., 4=Verdacht
2	53	Mitralklappenprolaps in Ruhe: 0=nein, 1=ja
2	54	Mitralklappenprolaps unter Nachlast-Erhöhung: 0=nein, 1=ja
2	55	Mitralklappenprolaps nach Erholung: 0=nein, 1=ja
2	56	Valsalvamanöver durchgeführt: 0=nein, 1=ja
2	57	Beschwerden während Angiotensingabe: 0=nein, 1=ja
2	58	Druckgefühl im Hals: 0=nein, 1=ja
2	59	Druckgefühl im Brustraum: 0=nein, 1=ja
2	60	Druckgefühl im Bauchraum: 0=nein, 1=ja
2	61	Kopfschmerz: 0=nein, 1=ja
2	62	Atemnot: 0=nein, 1=ja
2	63	Abbruch infolge Beschwerden: 0=nein, 1=ja
2	64	Medikamentöse Intervention infolge Beschwerden: 0=nein, 1=ja
2	65	Fortbestehen der Beschwerden nach Erholung: 0=nein, 1=ja
2	66	SVES: 0=keine, 1=bereits im Ruhe-EKG, 2=erst unter Nachlast-Erhöhung
2	67	VES: 0=keine, 1=bereits im Ruhe-EKG, 2=erst unter Nachlast-Erhöhung
2	68	Maximale Angiotensindosis: 0=0000, 1=1000, usw. bis 9=9000 ng/min
DIAGNOSEN:		
2	69	Hyperthyreose bei Immunopathie: 0=nein, 1=M.Basedow, 2=Andere
2	70	Hyperthyreose bei funkt. Autonomie: 0=nein, 1=disseminiert, 2=unifokal, 3=multifokal
2	71	Hyperthyreose bei anderer Pathogenese: 0=nein, 1=Entzündung, 2=Neoplasie, 3=TSH-bedingt, 4=Jodexzeß, 5=iatrogen
UNTERSUCHUNGSBEFUNDE: ECHOKARDIOGRAMM MIT ANGIOTENSIN-TEST		
3	01-03	Systolischer arterieller Blutdruck (mmHg) : 1.Registrierung
3	04-06	Diastolischer arterieller Blutdruck (mmHg) : 1.Registrierung
3	07-09	Herzfrequenz (p/min) : 1.Registrierung
3	10-11	Prä-Ejektions-Durchmesser (mm) : 1.Registrierung
3	12-13	Mittsystolischer Durchmesser (mm) : 1.Registrierung
3	14-15	Endsystolischer Durchmesser (mm) : 1.Registrierung
3	16-17	Dicke der linken Hinterwand, endsystolisch (mm) : 1.Registrierung
3	18-19	Dicke der linken Hinterwand, enddiastolisch (mm) : 1.Registrierung
3	20-21	Wanddicke des intraventr. Septums, endsyst. (mm) : 1.Registrierung

ERHEBUNGSBOGEN (Fortsetzung)

Zeile	Spalte	Befund mit Codierung	
3	22-23	Wanddicke des intraventr. Septums, enddiast.(mm)	: 1.Registrierung
3	24-25	Gesamte Wanddicke (Hinterwand + Septum) (mm)	: 1.Registrierung
3	26-27	ES-Abstand (mm)	: 1.Registrierung
3	28-30	Syst. Durchm.verkürzung (% mit 1 Stelle hi. Komma)	: 1.Registrierung
3	31-33	Endsystolische Wandspannung (g/qcm)	: 1.Registrierung
4	01-33	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 2.Registrierung	
5	01-33	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 3.Registrierung	
6	01-33	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 4.Registrierung	
7	01-33	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 5.Registrierung	
3	39-71	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 6.Registrierung	
4	39-71	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 7.Registrierung	
5	39-71	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 8.Registrierung	
6	39-71	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 9.Registrierung	
7	39-71	wie Zeile 3 Spalten 01-33 für 10.Registrierung	
8	01-04	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. ESD"	
		(Koeffizienten werden nur mit Stellen nach dem Komma angegeben)	
8	05-10	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. ESD" (mmHg/mm)	
		(Steigungen werden mit 1 Stelle hinter Komma angegeben)	
8	11-17	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. ESD" (mm)	
		(Schnittpunkte werden mit 1 Stelle hinter Komma angegeben)	
9	01-04	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. ESD/BSA"	
9	05-10	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. ESD/BSA" (mmHg*qm/mm)	
9	11-17	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. ESD/BSA" (mm/qm)	
10	01-04	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. MSD"	
10	05-10	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. MSD" (mmHg/mm)	
10	11-17	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. MSD" (mm)	
8	21-24	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. PED"	
8	25-30	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. PED" (mmHg/mm)	
8	31-37	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. PED" (mm)	
9	21-24	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. ES-Abstand"	
9	25-30	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. ES-Abstand" (mmHg/mm)	
9	31-37	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. ES-Abstand" (mm)	
10	21-24	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. DV(s)"	
10	25-30	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. DV(s)" (mmHg/%)	
10	31-37	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. DV(s)" (%)	
8	41-44	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. DV(s/2)"	
8	45-50	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. DV(s/2)" (mmHg/%)	
8	51-57	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. DV(s/2)" (%)	
9	41-44	Koeffizient der Korrelation "RRsyst vs. WD/ESD"	
9	45-50	Steigung der Regressionsgeraden "RRsyst vs. WD/ESD" (mmHg/1)	
9	51-57	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "RRsyst vs. WD/ESD"	
10	41-44	Koeffizient der Korrelation "Wandspannung vs. DV(s)"	
10	45-50	Steigung der Regressionsgeraden "Wandspannung vs. DV(s)" (g/qcm*%)	
10	51-57	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "Wandspannung vs. DV(s)" (%)	
8	61-64	Koeffizient der Korrelation "Wandspannung vs. DV(s/2)"	
8	65-70	Steigung der Regressionsgeraden "Wandspannung vs. DV(s/2)" (g/qcm*%)	
8	71-77	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "Wandspannung vs. DV(s/2)" (%)	
9	61-64	Koeffizient der Korrelation "Wandspannung vs. WD/ESD"	
9	65-70	Steigung der Regressionsgeraden "Wandspannung vs. WD/ESD" (g/qcm*1)	
9	71-77	Schnittpunkt der Regressionsgeraden "Wandspannung vs. WD/ESD"	

Auf den nächsten 12 Seiten sind sämtliche Untersuchungsergebnisse in der oben beschriebenen Form aufgeführt (laufende Nummern 1-20: Normalpersonen, 21-40: Patienten im hyperthyreoten Zustand, 41-60: Patienten im euthyreoten Zustand nach Therapie).
Fehlende Daten sind mit "-0" gekennzeichnet. Falls der Wert einer Meßgröße lediglich 2 von 3 möglichen Stellen annimmt (z.B. Herzfrequenz 70), wird die fehlende Stelle durch ein Leerzeichen ergänzt.

```
 1      113 26222 4 4840  00000000000171 55000000000000000000000000000000
.17 16126 -0 -0                        0000 -0 -00000004111011000000004000
.10 80 9445372913 610 823 1355 57      190115 4046413512 7 7 819 4239139
.25 90 9245-03013 710 923 2333 68      155 90 6445-03112 7 9 821 2311 97
.40 85 6446-03212 7 9 721 3304 92      115 70 6345-03112 7 9 721 0311 72
.60 90 5446-03512 7 8 720 4239117       85 55 8844373012 6 9 821 0318 51
80115 4646-03511 7 9 820 4239147       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 86   207    124     86   126    203    -89   243   -136    -95   211    -97
 97   328    231     91   -51    190    -75    11  -3028    -86     9  -2611
 85   419    413    -82   513    -64    -92   423    -54
 2      115 3602413 4840  00000000000175 59000000000000000000000000000000
06 15118 -0 -0                        0000 -0 -00000000000000000000004000
.05 60 7148413313 7 9 622 0312 65      170120 4652454111 7 8 719 5211169
.15 85 5251-03712 7 8 820 4274 90      165115 4850-04011 7 8 719-0200159
.25100 5450-03811 7 8 819 4240113      130 90 5349-03713 7 8 721 4244 92
40105 5450-03911 7 8 819 6220131      115 85 5850-03712 7 8 720 4260 90
.50110 5351-04111 7 8 819 6196149      105 70 6848433513 7 9 822 1270 70
 90   219     83     90   127    143     26  -149     46     22   -41     44
 87   352    163     76  -121     81    -85    10  -2898    -92     8  -3681
 68   394    126    -90   474    -57    -92   364    -69
 3      123 4552928 3840  00000000000165 55000000000000000000000000000000
-0 -0 -0 -0 -0          21000000000010001112750000000000000000000002000
.15 70 6548393312 711 723 0312 78      130 85 6551-03711 610 821 2274114
.35 90 6149-03712 711 823-0244106      100 60 7748-03412 610 722 0291 71
.55100 6251-04011 7 9 720 4215149       90 60 7749433312 610 722 0326 61
.75100 5452454011 6 9 820 4230168       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
.40 95 5450-03711 6 9 820 2260123       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 94   224     93     94   140    149     17  -770     13     -8  1394     -5
 54   258     77     95   -64    159    -86    10  -3286    -93     8  -3560
 82   414    155    -90   471    -64    -90   393    -65
 4      1 1 7552927 6840  00000000000162 58000000000000000000000000000000
.05 15146 -0 -0          21000000000030001262820000000000000000000002000
.40 85 934433241710131030 4454 39      160 95 7045-02914 812 926 5355 75
165 9010544-0271711131030 4386 54      155 85 7044-02714 813 927 4386 66
.70110 8347-02915 912 827 5382 73      130 8010144342417 9131030 3454 36
175100 7447-03214 912 926 5319 94       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180110 7047393314 811 825 5297101       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 93   -49     48     93   -31     78    -89   478    -57    -95   286    -62
 94   160     77     86   -37    198    -90    30   -812    -99    15   -907
 79   278     91    -92   946    -26    -98   545    -30
 5      113 8513228 4830  00000000000165 61000000000000000000000000000000
-0 -0 -0 -0 -0                        0000 -0 -00000000000000000000002000
150105 7650403116 913 929 5380 65      170110 6451-03813 912 925 6254125
160110 6349-03214 812 926 6346 86      190115 6452454012 811 923 8230164
165110 6252-03414 9131027 6346 96      160110 6151-03413 912 825 6333102
175120 5852-03713 9121025 6288124      150100 8150-03313 9131026 6340 92
185120 5752-03813 811 824 7269136      115 85 7149403115 8131028 6367 54
 85    59     56     85    35     93    -74   359    -81    -94   229   -124
 88   285    115     60   -38    163    -85    18  -1541    -98    11  -2067
 80   391    139    -80   805    -33    -95   483    -46
 6      1281051322311830  00000000000163 68000000000000000000000000000000
-0 -0 -0 -0 -0          21000000000000001162730000000000000000000022000
100 65 72483830161010 826 0375 41      160110 5151423513 910 823 3313106
130 85 5250-032151010 825 0360 64      130 95 6050-03314 811 925 3340 73
145100 4550-03414 911 825 2320 84      120 85 6551-03215 910 825 2372 59
150100 5151-03414 810 724 3333 87      105 85 7250-03215 910 925 1360 51
155105 5051-03413 910 823 3333 99       90 65 7550393115 910 825 1380 42
 93   238    145     93   138    251    -99   272   -165    -96   242   -116
 93   328    169     73   -71    145    -86    11  -3394    -92    10  -2527
 63   426    168    -91   487    -93    -93   427    -66
 7      121 14836 9 7840  00000000000164 53000000000000000000000000000000
83  9 -0 -0 -0          21000000000030001202440000000000000000000002000
115 80 8843362713 9 9 722 0372 54      145 80 8445-03413 8 9 722 2244 93
140 80 8544-03313 9 9 722 3250 86      130 75 8545-03312 810 722 0266 88
150 90 7545-03412 8 8 720 3244106      120 70 8544-03112 910 722 0295 75
```

```
160 95 7446-03412 8 8 720 4260113      105 60 7844373013 910 823 0318 57
165 95 7646403512 9 8 720 4239121       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  86   126     69     86    80    109    -97   223   -177   -100   187   -158
  92   286    142     93  -110    107    -92    13  -2283    -98    10  -2022
  85   369    175    -80   645    -37    -86   474    -33
  8     120 3444016 7840  00000000000160 55100000000000000000001000000000
 56 12 -0 -0 -0         2100000000001000126272000000000000000000000004000
120 6511543332613 612 925 0395 54      110 7011846-02714 712 826 0413 47
130 80 9845-03012 611 823 2333 78      100 6512143322415 812 727 0441 33
140 85 9146-03012 611 723 2347 84       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
150 90 7550423312 612 724 2340102       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
125 8010647-03114 712 626 1340 64       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  90    31     49     90    20     76    -98   462    -50   -100   304    -53
  95    73     43     88   -73    150    -94    20  -1103    -95    13  -1149
  74   218     52    -87   737    -34    -87   511    -36
  9     113 6414318 7840  00000000000165 66100000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0         3100000000000010 -0 -00000000000000000000000002000
135 9010542352714 9131227-0357 58      170105 9744-03013 8121025 5318 92
150 90 9942-02714 8131127 3357 64      145 9010143-02813 8121025 3348 72
18011010442-02813 8121025 4333 89      135 8510342352714 8131127 2357 58
185115 9245-03113 8121025 5311105       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
195125 9245383212 811 923 5288128       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  87   131    103     87    76    179   -100   191   -545   -100   175   -470
 100   283    200     91   -59    170    -70    17  -2103    -68    13  -1585
  75   307    131    -92   526    -84    -99   421    -70
 10     11410344918 1840  00000000000155 59000000000100000000000000000100
 57  8 -0 -0 -0         3100000000000000116287000000000001000100000002000
 90 65 5349403217101211 29 5346 37      160110 4650-03515 9121126 8300 88
120 85 4650-03314 9121126 6340 67      145110 4650-03315 9121027 4340 74
160110 4351-03613 8121025 9294110      115 75 4851413216 8131129 4372 52
180120 4551443814 8111025 9254120       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170115 5252-03714 8111125 8288110       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  91   229    122     91   146    192    -89   269   -133    -93   224    -99
 100   359    223     77   -61    112    -92    13  -2934    -98    10  -2210
  67   442    225    -87   521    -70    -92   433    -52
 11     116 6335116 3840  00000000000160 56110000000000000000000000000000
 64 13 -0162 -0   00   2100000000000000118269000000000000000000000202000
120 70 7445372910 613 823 3355 87      145 60 7147-03210 512 722 4319119
140 85 6748-03210 512 722 4333115      125 80 7446-03111 612 723 3326 88
160 95 5847-034 9 510 719 5276161      105 65 7046393111 612 823 3326 74
180100 5249413510 510 620 5285165       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
165 85 5449-03410 511 721 4306146       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  90   198    115     90   125    191     12  -189     38      7  -236     20
  76   300    150     90   -14    272    -90    12  -2624    -96    10  -2904
  85   374    146    -78   504    -76    -86   418    -87
 12     1 8 5335216 1850  00000000000158 59000000000000000000000000000100
 -0 -0 -0 -0 -0         3100000000000000 -0 -00000000000000000000000002000
115 70 7653433414 812 926 2358 67      145 85 6954-03813 712 725 3296107
125 70 7554-03514 712 826 3351 75      135 85 6954-03713 713 826 3314 96
140 80 7654-03613 712 825 3333 96      120 80 7654433614 713 827 2333 75
150 85 7154-03813 712 725-0296110       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
165 90 6854453912 712 824 4277138       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  92   216     91     92   135    145    -87   289   -129    -87   237   -135
 100   381    238     92   -31    228    -99    11  -3039    -98     9  -3135
  53   484    250    -92   576    -53    -94   444    -57
 13     012 2414328 5840  00000000000183 80010000000000000000000000000000
 96 11 -0 -0 -0         0100000000002000144331000000000001111000000003000
115 75 6350413218121713 35 3360 44       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
175100 5759514015121 4 929 7322115       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
145 90 5756-0391510171132-0303 92       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
130 75 6155-03815 9171232 3309 90       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
105 65 6454463515101713 32 3351 58       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  82   173     69     82    86    139    -33   349    -70    -61   216    -94
  79   241     60     94   -50    146    -79    17  -1574    -95    13  -1415
  83   356     70    -62   529    -67    -76   422    -62
```

```
 14      122 5582717 1850  00000000000172 56000000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0                        0000 -0 -0000000411101001000000003000
115 75 6852433215 813 728 2384 56      145 95 5854-03914 813 927 4277100
125 80 6853-03315 812 727 3377 64      135 85 6554-03715 714 829 3314 80
140 90 6654-03714 812 826 3314 91      110 65 7153433415 713 828 2358 58
155100 5954-03913 712 825 4277118       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170105 5355493913 713 926 4290129       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  88   142     62     88    85    103    -99   324    -79    -98   241    -72
 100   313     96     92   -30    222    -91    14  -2179    -95    10  -2285
  89   467    197    -85   673    -39    -90   479    -42
 15      129 5533217 1850  00000000000169 51000000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0                        1000 -0 -0000000201011001000000003000
115 60 8840322613 712 825 3350 52      165 85 6046-03610 8 9 719 5217157
125 70 7543-02812 711 723 3348 69      130 70 6845-03311 810 721 3266 99
145 80 6245-03510 710 720 4222133      100 60 8743373011 811 722 3255 67
165100 6346-036 9 7 3 817 5217178       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
185105 5846433610 7 8 718 5217176       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  83    89     60     83    56     95    -81   381    -54    -94   239    -70
  80   172     66     93   -13    271    -76    17  -1280    -91    11  -2028
  79   311    107    -67   680    -34    -85   414    -57
 16      120 75033 712830  00000000000158 55000000000000000000000000000000
 73 13 -0 -0 -0          31000000000000001142440000000000000000000002000
100 60 57443624151011 726 0454 33      175105 6645383113 910 923 3311 99
110 70 6045-02515 912 827 0444 39      140 90 5145-02813 811 824 1377 70
155100 5145-02913 710 723 1355 81      130 85 5444-02614 812 726 1409 53
160110 4744-02913 910 823 2340 83      115 80 6244-02713 912 825 0386 54
170100 5244-03013 810 823 3318 92      105 70 4946372615 912 827 0434 39
  95   159    117     95   103    182    -92   244   -189    -91   212   -121
  89   336    375     94   -51    220    -95    16  -1962    -98    13  -1287
 -15   676    -59    -96   644    -52    -99   524    -34
 17      020 24440 2 2840  00000000000182 77100000000100000000000000000000
 73 -0 -0 -0 76          31000000000000001373320000000000000000000002000
125 90 675748362012171437 1368 49      200120 5962-0421712171334 3322119
140100 6659-0401713161233 2322 78      155105 7059-0391612181334 2338 90
165120 6557-0401813171335 2298 85      140 90 6958-0371812181436 0327 65
195130 5362-0431712171334 3306119      130 90 755849381912181337 0344 58
205135 606153441612161232 3278140       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  93   248    107     93   125    212   -100   197   -310   -100   172   -255
  99   409    168     86   -55    224    -87    15  -2741    -94    12  -2160
  85   471    134    -77   501    -91    -80   419    -69
 18      1 7 142422411830  00000000000169 58000000000100000000000000000000
 95 14 -0 -0 -0          3100000000000000 -0 -0000000000000000000000002000
125 70 9450382817 9121029 2440 43      150100 8754-03414 813 827 5370 87
140 65 9552-03016 912 828 3423 58      140 80 9054-03216 913 829 4407 63
150100 8352-03513 812 725 6326 99      120 70 8252-02917 913 730 3442 44
160100 8453-03413 811 824 6358102      105 70 8453423017 913 830 3433 40
170100 8654443613 812 825 7333117       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  85    89     61     85    54    101    -59   400    -71    -78   265    -91
  52   180     57     86   -94    102    -91    20  -1289    -99    12  -1484
  44   320     68    -86   763    -38    -97   511    -45
 19      1181141432811840  00000000000172 72000000000000000000000000000000
 78 10 -0 67 -0   00   11000000000000001422970000000000000000000013000
135 70 8151423214 9121126 0372 72      135 80 7152-03315 8121127 1365 69
160 90 8455-03713 8121125 1327114      125 80 7551423016 8121028 0411 52
170 95 6755473813 8121125 2309125       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160 75 6255-03614 9121026 1345100       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
145 85 6653-03515 9121127 1339 80       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  97    82     56     97    44    104    -81   751    -26    -85   392    -32
  98   258     80     83   -65    200    -96    17  -1653    -98    11  -1978
  96   359     85    -92   675    -46    -93   472    -54
 20      1 9 8325214 1850  00000000000163 67000000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0          11000000000000001362760000000000000000000203000
135 80 8650413216 8131029 3360 61      165 85 6653-03913 812 925 3264125
160 90 6353-03714 712 926-0301104      140 80 8652-03714 913 927 3288 91
170 90 5953-03813 712 825-0283125      125 80 8052433616 913 929 3307 66
```

```
180 95 6354-04113 711 824-0240145        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
185100 6454464013 712 725 5259145        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  81    128      64      81     75     110     -93    250    -178     -99    200    -206
  84    296     108      80    -35     219     -87     16   -1821     -96     11   -2239
  84    415     141     -77    632     -46     -89    421     -60
 21      1 4 5315326 7840  00000000000168 7500000000000000000000000000000
 71 12 -0 45 -0          2100000000004000 -0 -000000000000000000000003000
115 7010538282418121311 3368 30       175 90 784438311410 11 925 5295 90
135 85 9241-0281612121128 4317 51     155 80 9444-0291610121128 4340 61
145 85 8743-030161112 928 4302 60     135 75 9643-0281510121027 4348 55
160 85 8043-0301611121028 4302 66     105 60 9539302519121121131 3358 26
170 90 7844-0311511121027 5295 80        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  94    124      89      94     67     166     -93    457     -53     -96    303     -39
  95    126      68      93     -6     313     -92     21   -1353     -95     15    -903
  90    269      94     -84    532     -70     -85    419     -46
 22      016 52559 612840  00000000000181 7300000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0          1100000000000020145335000000000000000000000002000
125 80 5558473816 9141030 4344 71     135 85 4861-04115 813 928 4327 91
140 85 5062-04116 9141030 6338 87     125 80 5458473816 915 931 4344 71
145 80 4561-04315 913 928 5295104        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
165100 4061534314101 3 827 6295129       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
150 90 4861-04315 914 929-0295108        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  89    162      57      89     84     109    -100    370     -69    -100    259     -75
 100    282      67      80    -65     122     -69     15   -1814     -94     10   -2102
  68    371      61     -86    593     -52     -91    437     -60
 23      112 921621711830  00000000000170 7010000000010000000000000000000
 76 18 -0 -0175          3100000000001010134282000000000100000000000002000
150 80 9053423317 9141031 3377 65     140 80 9055433418 9131131 5381 58
19010010254-03715 812 927 6314113        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
20011010756473815 8121027 7321123        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
175 80 9654-03516 8131029 5351 89        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
155 85 8955-0351710131130 5363 72        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  92    210     117      92    116     212    -100    352    -104     -100    267     -85
  94    297     114      77    -71     138     -96     15   -2461     -98     11   -2046
  32    314      73     -96    559     -81     -98    447     -67
 24      1161210741112840  00000000000157 6100000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0          1100000000002000140283010010000000000000000202000
135 80 6853453513 8 9 922 1339 89        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
185105 6955473912 7 9 719 2290155        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
145 80 7254-03613 710 823 2333100        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
135 75 7553-03514 7 9 723-0339 81        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
120 70 7052443513 7 9 722-0326 80        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  97    255     138      97    159     221     -99    167    -832     -97    160    -728
  99    387     221      65    -35     300     -89     10   -3226     -96      8   -3260
  95    464     206     -84    468    -101     -92    397    -104
 25      1 4 64044 512840  00000000000165 6410000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0          1100000000000000133281000000000001000100100003000
125 75 6145352414 8131127 4466 46        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
135 85 5645-02713 8141227 4400 64        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180110 4347-03213 7131126 6319106        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
190110 4048393312 7121124 7312129        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  99     80      75      99     47     128    -100    289    -186     -100    241    -177
 100    273     163      98    -22     211     -99     18   -1758     -100     13   -1562
  98    388     211     -97    744     -43     -96    545     -37
 26      1 1 728561012840  00000000000168 5800000000000000000000000000000
 -0 -0 -0 -0 -0          2100000000001000134289010010000000000000000202000
125 75 7250412916 812 728 2420 49     150 75 7652-03214 912 826 3384 80
135 75 7152-03214 811 725 2394 72     140 70 8252-03115 913 828 2403 66
150 80 7351-03314 912 826 3352 84     125 70 7751-03016 912 828 2411 52
180100 7251433414 912 926 5333105     115 65 765040291510 13 828 2420 49
165 85 7152-03414 912 826 4346 96        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  93    172     100      93    104     165     -95    272     -150     -89    231     -95
  98    351     225      94    -52     178     -84     15   -2208     -90     12   -1729
  47    389     116     -94    626     -59     -97    505     -44
```

```
27      1 9 56123 9 184110400000000000161 522000000000000100000000000000
21 22 88 -0 -0201      210000000000000012026900000021111000000000005100
05 55 8848352514 710 724 2479 41      145 85 5649-03312 710 722 2326 99
25 75 6848-03014 7 9 723 2375 62      120 70 7148-03014 7 9 723 1375 59
40 80 5948-03113 8 9 722 3354 79      100 5510148372615 811 926 0458 37
60 95 5149-03312 7 9 721 3326109       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
70100 4949393411 6 8 719 3306134       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 94    118      72      94     77     110     -75    377     -88     -77    290     -94
 83    293     163      80    -51     188     -96     16   -1538     -94     11   -1521
 83    451     403     -93    734     -37     -91    531     -37
28      1 7 85924251 1832  40000210000172 490010000001000000000000000000
163 45 76  8 -020000    310000000000100012226900000041111000000000004100
05 6010350403012 611 823 2400 63      105 6013049-02913 612 925 2408 55
15 5511950-03012 611 923 3400 69       85 501 1950392813 611 824 2440 42
25 8012151-03012 611 723 2420 75       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
30 80 9051403212 611 823 3365 85       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
25 7512150-03113 711 824 2380 71       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 90    197     110      90    126     173     -18    489     -38     -23    345     -35
 83    364     325      42    -61     135     -79     13   -2304     -91     11   -1763
 57    415     130     -76    635     -48     -78    551     -33
29      113 15628301 1832 160000230000169 6720111000000000000000000000
24 37 80 -0 15320      2100000000000000 -0 -000000000000000000000004100
25 7010050393114 910 724 2380 64      140 90 8751-03314 910 824 3352 78
40100 8751-03314 811 825 2352 78      130 70 9351-03314 911 825 2352 73
50100 8150-03314 811 725 2340 84      120 60 92503930151011 826 1400 54
55100 9551-03314 8 9 723 2352 87       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
60105 8951403414 910 824 3333 93       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 83    172      92      83     97     162     -99    364     -85     -97    297     -57
 99    357     375      62    -79     139     -83     14   -2258     -91     11   -1595
 48    401     133     -85    606     -56     -95    498     -40
30      127 7552912 9842 100000210000163 501001100000000000000000000000
200 26 60 -0  81200111 310000000000100010726500000041111000000000003100
10 3512346362715 9111026 0413 43      150 6010347-03513 711 924 4255 99
125 5010548-03115 910 825 2354 59      125 4012146-03015 810 825 2347 56
40 70 8448-03315 810 925 5312 71      110 4012547372716 811 727 0425 39
55 75 9548-03414 810 724 5291 90       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
60 7510448423514 710 824 5270 96       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 97    84      58      97     55      89    -100    412     -56     -99    282     -46
 99   241      89      95   -127      87     -95     17   -1517     -95     12   -1350
 62   376     139     -96    781     -30     -98    521     -27
31      1 4 7503419 7842 120010000000166 582101100000001000000100000000
149 38 76 -0  802010   2100000000000000 -0 -000000000000000000000003100
125 60 8751393217 916 833 3372 52      155 75 8551-0341710151132 4333 70
180100 8450-0351611131029 6300 91      140 65 8651-0321610161132 3372 63
185 95 8352-0371710131030 6288 93      125 60 8751403117101511 32 3392 50
190 95 8752463815111310 28 7269116       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170 80 8851-0371611131029 5274 93        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 94    174      93      94    106     153     -99    443     -58     -98    314     -43
 99    267      98      97    -53     160     -96     17   -2095     -98     13   -1412
 31    385     126     -95    634     -51     -96    495     -34
32      125 9493513 4842 520000210000156 503010000000000000000000000000
156 31 72  8 -030200    110000000000400012126600000000000000000000003100
90 55 7147373013 711 724 3361 49      110 70 8147-03314 9 9 623 5297 61
125 80 5649-03510 710 720 6265115      90 60 8848383112 812 724 4354 57
140 85 5349-035 9 710 719 6285146       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
150 90 6649-03510 710 720 7285138       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
155 90 5849443610 710 820 8265147       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
 95    226     111      95    153     164    -100    360     -60    -100    270     -65
 99    283      98      96    -25     152     -94     12   -2309     -96      9   -2880
 80    429     229     -92    490     -66     -85    405     -75
33      1 3 2453828 4822 160000210000158 762011110001000000000100000000
150 46 48 -0 -030000    310000000000100011426600000000000000000000002100
120 60 9049413312 710 622 2326 82      120 50 9248-03113 710 823 2354 68
150 80 9249-03412 710 822 3306106      110 60 8948393013 710 723 1375 60
155 80 9649-03511 710 721 3285127       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
```

```
160 8010750433511 610 821 3300131        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
130 60 9649-03312 610 822 2326 88        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  92    -51     95     73    -99     49    -94    286    -106    -100    204    -151
  94    306    125     95    -32    248    -90     11   -2819     -96      8   -3831
  79    429    228    -92    559    -58    -97    411     -77
 34      12711443911 4842 280010230000153 463011110001000000000100000000
200 32 -0  8 -0220   111210000000000000012324600000000000110000000002100
130 7012048403212 6131025 3333 85       160 8011551-03711 511 822 4274140
140 7510050-03511 6131024 4300114       140 8011750-03411 612 823 3320110
160 80 9652-03711 512 923 4288140       110 6011849413412 6121024 3306 78
180 9010151-03811 512 923 5254163        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
195 90 9652433910 511 821 5250204        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  89    211    103     89    151    145    100    151    864      97    158    995
  85    354    246     91    -12    301    -86     11   -3059     -92      9  -3667
  83    410    162    -86    482    -79    -90    394    -93
 35      112 9404224 38321040111210000170 550000000000000000000000000000
200 23 45 -0 -01 200   210000000001300014229000001000000000000000102100
115 55 8254494213 710 923 7227 96       130 75 8256-04512 8 9 921 8196130
130 70 8655-04512 8101022 7181130       120 65 9555494513 710 923 9181109
140 70 8356-04512 810 922 9196140        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
150 80 8457534811 7 9 82010157180        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
140 80 8657-04811 7 8 81910157168        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  85    190     50     85    117     82    -84    249     -81     -83    157    -142
  99    345     81     71   -108     68    -86     11   -1975     -95      7   -3995
  91    425    100    -74    546    -37    -84    318     -76
 36      131123548 2 2842  80111210000163 562110000000001000000000000000
200 41 61  8 -0221      310000000000000110277000004111100000000002100
140 65 9050382914 710 724 3420 66       145 70 9853-03412 710 822 3358102
155 90 8752-03213 711 724 3384 92       125 60 9752393114 611 825 3403 64
170 90 8152-03412 710 722 5346120        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180 95 8154443710 610 720 6314177        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170 90 8652-03512 710 822 4326125        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  81     71     60     81     44     95    -99    409     -81     -99    281    -135
  91    219     81     84    -76    135    -84     17   -1586     -95     10   -2636
  49    325     79    -87    724    -43    -93    480     -68
 37       1 711335130 1842  70000000000162 601000000000010000000000000000
 93 25 -0 -0 -022010   210000000000000013229100000000000100001000003100
105 70 8447403112 711 923 3340 66       145 90 7948-03411 511 922 5291114
130 80 8148-03312 7121024 3312 88       125 70 8447-03312 611 923 4297 85
145 95 7248-03511 711 922 5270118       105 65 9147-03112 712 824 4340 66
155100 7048-03511 611 922 5270127        90 60 8147383012 612 824 3354 54
165 95 6548413611 611 922 6250140        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  99    224    121     99    136    198    -70    273    -108     -65    235     -87
  87    343    225     86    -23    200    -97     11   -3448     -97      9   -3072
  87    445    418    -98    493    -68    -98    420     -60
 38       1 5 92953 7 7822 241000000000173 621010000000000000000100000000
194 51 39 -0 -02 000   310000000000100014829810001000000000000000002100
110 60 7660514515111411291225 0 84      145 80 8660-0481411121026132001 30
150 90 8464-05214 9121026-0187148       120 60 8458504416111310251224 1 82
160 80 7864-0521410121026-0187158        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
175110 9065585513 910102314153202        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160100 9062-0521310101023-0161173        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  96    227     54     96    130     94   -100    211    -167     -97    169    -238
  97    356     78     99     82    300    -95     12   -2259     -98      8   -3335
  83    421     74    -98    435    -61    -98    314     -88
 39       0 1 543411212832 240000210000186 732011010001001000000000000000
137 52 74  8 -03 300   110000000000000013832400000000000000000000004200
115 60 9263483718 912 930 4412 54       130 80 9662-04017 9121029 5343 72
135 75 9063-03817 912 929 4396 70       125 70 9562-0391810121030 4370 63
145 60 9262-041171012 929 5338 93       115 65 9063503718101210 30 4412 54
155 90 8963-04317 912 929 5317 95        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160 90 9164514416 811 927 5312109        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  95    179     61     95     91    121    -57    387     -76     -57    293     -69
  76    396    129     78     -9    250    -96     13   -2366     -99     10   -2074
  35    470     86    -89    723    -37    -91    533     -33
```

```
 40      111 5552626 98021561110000100164 62311000000000110000000000000
 99 43 -0  8 -0   0     31000000000040001412531000000000010100000202010
140 70 8560494011 6131024-0333135      135 75 8659-04010 6131023 8322146
160 90 5858-04111 6121023 7293159      120 75 9458503911 6131024-0327112
175115 5259-04510 512 82210237217       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
185120 56585046 9 611102012206267       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
175100 6359-045 9 612102111237246       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  95   227     79     95   136    133    -22   698    -27    -38   296    -88
  22   378    125     79  -129     74    -94    10  -3173   -100     8  -6126
 -12   981    -40    -94   630    -44    -98   442    -84
 41      1 61051331210842 300000000000170 63301000000000000000000000000
176 60 60 -0 -0000      2100000000000000 -0 -00000000000000000000003010
135 6511853423315 713 828 3377 69      150 7011854-03813 811 724 7296110
145 7511553-03713 711 924 7301103      130 6011953-03415 813 928 3358 69
160 80 9854-04112 810 822 9240143      115 5011553423315 813 928 3377 59
170 90 9254-04212 810 92210222156       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180 95 9554474212 810 82210222165       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  95    93     53     95    54     91    -95   384    -71   -100   256    -96
  95   306    110     94  -163     65    -93    17  -1377    -97    11  -2085
  84   491    338    -95   781    -31    -99   474    -46
 42      126 8493529 5842  60101210000176 68100110000100100000000000000
 93 55 60 -0 -00 0  10031000000000040001292890000004111100000000003010
115 40108483427171014113 1 0479 38      165 80 9651433416 8121028 4333 80
125 5511548-0281710141231 1416 43      150 85 9450-0321711141131 3360 62
145 8010250-03116 9131129 3380 63      130 6011546-0301711131130 2375 49
150 80 9451-03316 9121128 3352 70      105 55111483728171113103 0 1416 36
160 85 9351-03316 8121128 4352 75       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  95   127     77     95    69    141    -81   560    -38    -87   384    -24
  63  -269     21     94   -77    138    -88    21  -1286    -93    15   -804
  92   391    134    -85   741    -39    -88   566    -24
 43      0 310453926 7842  80010000100180 90100000000100100001000000000
160 18 82  8 -0000      2100000200002000166301100000000000000000000004010
115 55 8152402916 9171233 0442 45      130 70 9152-03414 8171131 0346 75
135 75 7552-03315 8181133-0365 69      115 60 8551-03115 8181333-0392 54
140 80 7252-03416 8161232 3345 68      110 55 8351403016 8181234 0411 45
145 80 9351-03514 8161230 3313 87       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
150 80 7452413513 7161129 2326 99       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  93   112     61     93    53    128    -51   398    -71    -61   275    -89
  99   370    375     83  -133     90    -94    21  -1181    -98    14  -1173
  37   394    107    -91   788    -31    -92   536    -30
 44      117114241 6 6832  30010000010168 59100000000100100000000000000
200 46 50 80 -00 00     31000000000030001492780000000000000000000202010
135 75124453425171012102 9 1444 40      20011012045373214 812 926 0288107
150 9011845-02816 9121028 0377 56      155 8012044-02416 8121028 0454 47
170 9010845-03015 9121027 0333 76      135 7011844342416 8111027 0454 41
18010010845-03115 9121027 0311 85       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
19010011544-03014 9121026 0318 94       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  89    34     67     89    21    112    -97   366   -104    -97   274    -80
 100   278    217    -48    50   -336    -91    20  -1549    -96    14  -1271
  15   211     70    -91   883    -32    -96   564    -26
 45      1 5 4434119 3842  40000000000169 78101000000000100000000000100
126 27 85 -0 -00 00     21000000000000000146313000000211100000000000006010
130 70 96554436171112 729 9345 63      130 85 9755-0401610111027 9272 78
140 80 9155-039151012 827 9290 89      120 70 9756-0391610121028 9303 70
145 85 9055-0391510121027 9290 92      100 50 9255453816 912 928 8309 56
150 85 9455-04115 911102610274101       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
155 95 95564843151011 82611232111       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  61   142     53     61    75    100    -62   397    -58    -90   258    -68
  68   315     90     83    13    168    -63    14  -1851    -87    10  -1994
  13   285     50    -60   698    -33    -83   461    -36
 46      114 830541010842  30000000000169 82311000000000100010000000000
190 29 79 -0 -0000      11000000000020001722812100000000000000000003010
130 80100443327141014102 8 3386 56      140 80 9647-03215 911 926 3319 69
160 90 9249-03414 912 926-0306 93      130 75 9745-02914 9131027 3355 61
170105 8649-03513 8121025 6285113      115 70 9245362715 9131128 3400 45
```

```
180105 8549433613 812 925 7265124        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160 95 9249-03413 812 925 5306102        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  96    72     60     96     37    116    -81    521    -43    -87    321    -42
  87   127     58     95    -67    133    -94     18  -1511    -94     13  -1428
  91   315     95    -96    654    -45    -95    472    -42
 47     122 129551312831  20000210000167 611000000000000000000000000000
103 34 94 -0 -0          2100000000000000 -0 -000000000000110000000002010
125 70 8452413412 6101022 3346 88       110 65 7251423312 7111023 3352 75
160 85 7256-03812 610 922 6321130        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170 90 6856483910 6 9 919 6303178        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
155 80 7056-03610 610 920 6321157        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
130 75 7453-03511 6111021 5339106        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  99   210     94     99    124    158    -71    365    -65    -79    264    -96
  93   261     77     91    -50    145    -95     11  -2870    -99      8  -3622
  98   398    100    -98    445   -124    -98    388   -157
 48      017 22460 6 4842  61000000000170 600000000000001000000100000000
200 40 60  8 -00000     310010000000300013732800000000000000000000012010
135 70 77645545171011 828 7296 88       170 75 8067-04814 913 82712283152
145 70 8064-0461411121026-0281123       140 70 7965564514 913 827 8307116
210105 7365-05013 910 82312230216        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
220100 6867595213 910 72314223238        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
200 90 7667-05013 910 72314253206        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  99   343    127     99    203    215   -100    172   -411   -100    154   -507
  98   493    225     92    -49    112    -97      9  -4698    -98      7  -5682
  68   555    173    -96    434   -105    -95    365   -124
 49      111122162 911832  80000000010168 771000000001001000000000000000
150 37 96 -0  8000       110000000000200015729220001000000100010000202010
145 85 9649332319 9191338 5530 32       150 85 8152362518 8181136 4519 41
160105 8252-02517 8171134 5519 47        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
185110 7552-02717 8171134 5480 61        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
190110 7351382716 8171233 6470 68        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
175100 7452-02717 8171134 5460 53        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  92    97    105     92     52    196    -86    431   -132    -92    353    -79
  86   165     84     68    -34    200    -89     30  -1015    -94     20   -566
  40   240     61    -97    739    -70    -96    602    -37
 50      125 8 975 6 6842  61110000010157 422100000001001000010000000100
189 31 -0  8 -0   2     210000000010000121271100010000000000000000022010
135 70 824433221812151233 0500 31       180 75 8746-0231711141031 0500 47
155 80 8345-0271610131029 0400 55       160 70 8246-0231712151032 0500 42
220110 8144-02613 9141227 0409 99       145 70 814532231712151232 0488 38
240110 7447382913101410 27 1382125       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
210 85 8945-0261510141029 0422 78        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  76    96    118     76     70    162    -88    408   -105    -89    311    -71
  97   244    175     62    -25    679    -83     24  -1523    -91     17  -1066
  37   322    138    -71    789    -53    -85    568    -40
 51      113 83944 212832104000021010016 3 552100000001000000000000000000
 67 25 -0  8 -0   12    210000000000400014828700000000000000000000002020
135 75 91433524171212 929 1441 38       155 90 9843-02616 911 927 0395 53
150100 8543-024171010 927 1441 42       140 85 9843-02517 912 929 0418 41
170100 8943-02816 8111027-0348 64       130 75 924333241810 12 930 0441 33
175105 8244-02815 810 925 2363 72        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180100 8144372815 910 825 3363 74        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  94    95     94     94     60    149    -84    430    -62    -84    288    -37
  91   231    125     82   -101    138    -53     31   -757    -57     18   -512
  75   382    308    -91    752    -44    -94    538    -28
 52      124122558131283 2 160000210000166 552100000001001100000000000000
113 16 84  6 -00 011    310000000000400013224600000000000000000000202020
145 85 7344362812 8111023 0363 80       160 90 8245-03112 711 923 2311101
170100 7145-02910 610 920 2355124       155 95 8544-03013 811 924 1318 84
185110 7645-03310 610 920 2266158       145 95 7443342912 711 923 1325 84
190110 8445403310 6 9 819 4266162        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170 95 8444-03212 710 922 2272111        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  86    87     75     86     54    121    -94    450    -57    -93    279    -75
  94   168     80     87   -113    126    -98     16  -1785    -98     10  -2571
  74   345    168    -74    818    -32    -68    505    -43
```

```
53      1 9 56123 4 4840 -000  00     161 52   0          1100000000000000
77 16104 -0 -0100                        -0 -0        2111010010100000 5
115 60 7050362715 710 725 1460 45      165 95 4851-03612 810 722 2294125
135 70 7152-03114 810 724 2403 70      130 85 6651-03413 7 8 721 2333 83
150 85 5052-03413 8 8 621 2346 96      105 60 8550393213 710 723 1360 62
165 95 4752-03412 7 7 519 3346117       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180105 4751423611 7 9 620 3294152       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
76   116     67     76    76    102    -91   330   -113    -99   262   -129
93   324    183     90   -26    313    -74    16  -1528    -84    11  -1764
57   431    178    -70   787    -33    -86   523    -41
54      1 7 8592429 5840 -000  00     172 49   0          1100000000000000
20 14117 -0 -0100                        -0 -0        4111000000000002
95 60 6647382713 610 723 1425 45      105 65 7451-03212 711 723 2372 69
105 70 6752-03411 610 721 2346 83      95 55 7651413113 610 723 2392 54
125 80 6052-03511 610 721 3326102       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
130 85 5952433511 610 821 3326106       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
115 75 5852-03411 610 721 3346 91       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
82    45     39     82    29     62    -98   252   -163    -94   213   -191
80   241     64     88   -46    160    -80    16  -1148    -94    10  -1691
63   278     48    -89   690    -34    -98   487    -46
55     113 1562810 4841 -000  00     169 67   1100         1100000000000000
92 17 -0 -0 -0120                        -0 -0        0000000000000006
135 90 7750403214 8111025 0360 72      140 95 7050-03513 8111024 3300 93
155105 7550-03414 811 925-0320 90      130 80 8250-03214 811 925 2360 70
160105 6450-03612 8 9 921 2280121      120 70 7550403213 8121025 1360 71
170110 6351-03713 9101023 4274121       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180115 7252453912 8 9 821 4250151       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
93   146     74     93    83    132    -97   360    -80   -100   260    -89
97   279    105     77  -106    115    -90    15  -1886    -98    10  -2186
77   435    216    -92   652    -44    -97   464    -49
56     127 75529 410840 -000  00     163 50   1100         1000000000000000
102 16118 -0 -0                          -0 -0        4111000000000003
125 65 8149403014 710 624 0387 62      130 80 9449-03613 8 9 622 5265 89
135 90 7147-03713 8 9 822 5212 96      120 70 9349-03513 8 9 722 4285 80
150100 7450-04213 8 8 821 9160125      110 65 9648413414 8 9 623 4291 64
155100 6449-04013 8 9 822 8183121       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170100 7449444112 8 8 820 8163152       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
81    31     40     81    20     62    -92   355    -66    -99   231    -87
88   315    133     76  -211     52    -76    15  -1498    -90    10  -2090
35   315     80    -79   928    -20    -90   514    -27
57      1 4 7503427 9840 -0000 00     166 58   1100         1000000000000000
71 15 -0 -0221                           -0 -0        0000000000000003
145 85 6650403116111713 33 3380 63     160 95 7552-035151214 929 3326 88
160110 5652-0371511151230 5288 95      140 90 7052-0331512161331 3365 71
170130 7152-0381411141028 7269114      135 85 715243321711151032 3384 56
190115 6652443813121310 26 7269140      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180110 7451-0381411141228 6254120       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
89    84     60     89    51     98    -71   353    -86    -78   231   -114
56   225     79     87  -127     92    -92    21  -1293    -95    13  -1521
10  -104     26    -92   796    -33    -94   497    -38
58     125 9493529 5840 -000  00     156 50   0          1000000000000000
93 20 -0 -0 -0302                        -0 -0        0000000000000003
85 60 7345352813 811 724 3377 42       90 55 8147-03212 811 723 4319 59
110 70 6546-03310 7 9 719 4282 94      75 45 8046383013 811 724 4347 41
115 80 6047-03410 710 720 5276102       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
130 85 6748413510 710 720 6270119       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
120 75 7348-03312 710 722 5312 82       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
87   181     74     87   123    108    -66   375    -50    -77   256    -66
77   251     75     83   -15    174    -86    14  -1534    -95    10  -1876
75   392    136    -83   556    -42    -94   418    -54
59      1 3 2453821 9820 -000  00     158 76   1110         1100000000000000
55 20 -0 -0 -0100                        -0 -0        0000000000000002
130 70 7347373112 7 9 621 2340 92      130 70 7747-03112 7 8 720 3340 82
140 90 6447-03112 7 9 621 3340 88      120 80 7346-02913 7 9 722 1369 62
150100 7748-03311 7 8 719 2312114      110 55 7346352913 7 8 721 3369 57
```

```
155100 8449-03411 6 8 619 2306122       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160100 7349403411 6 8 819 3306126       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  97   154     85     97    86    151   -100   360    -89    -99   283    -9
 100   240    100     10  -542     24    -93    13  -2114    -97     9  -246
  96   377    141    -97   542    -66    -99   425    -75
 60     12711443927 4840 -000  00    153 46   0          1100000000000000
 30 24129 -0 -0120                       -0 -0       00000000000000002
135 6010647372513 9131026 0468 58     145 70 9251-03113 8131126 1392 82
150 7011047-02712 7131025 0425 79     120 7010449-02714 8131027 0448 51
165 80 9350-03211 712 923 2360121     115 65 9746352613 8131026 0434 52
175 85 8551-03311 812 923 2352133      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180 80 8352423411 711 922 3346142      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  87    47     60     87    34     84    -95   321   -135    -85   260   -13
 100   225     92     89   -72    180    -93    19  -1415    -98    12  -170
  75   308     81    -88   732    -45    -95   523    -56
 61     112 94042 812831 -0000000    170 55   0          1010000000000000
 95 18 -0 -0 -00 1                       -0 -0       00000000000000102
145 85 7655494113 7111024 6254117     155 90 7856-04413 8111024 6214137
155 90 6055-04513 710 923 7181140     135 80 7255504214 8111025 6236103
175100 7257-04813 810 92311157172      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180105 7158534712 710 92210189190      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170100 7458-04712 810 82210189179      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  93   169     57     93   104     93    -46   270    -88    -50   166   -142
  90   356    102     91  -159     67    -96    11  -2838    -98     8  -4273
  89   413    106    -80   612    -39    -78   399    -56
 62     13112354821 2840 -0000000    163 56   0          1000000000000000
 79 20 -0 -0 -0                          -0 -0       41110000000000204
120 60 7250372914 612 826 3420 57     135 80 7852-03412 6111023-0346 95
140 75 6452-03213 612 825 2384 83     115 70 6951393213 7121025 4372 68
150 80 7552-03312 711 823 3365102      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160 90 7053-03510 611 821 3339147      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
170 90 6053433710 611 821 5301167      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  84   119     67     84    74    106    -91   406    -76    -97   288   -119
  91   248     91     27  -220     56    -87    16  -1529    -94    10  -2479
  90   435    170    -79   695    -42    -91   466    -73
 63      1 71133511012840 -000  00    162 60   0          0100000000000000
 72 14 -0 -0 -0                          -0 -0       00000000000000003
 90 50 6747393113 712 825 4340 51     130 80 5648-03510 5111021 5270119
125 85 5847-03212 6121024 4319 82     115 75 6048-03511 511 922 5270 94
140 85 5648-03511 611 922 5270114      90 60 6548403212 612 824 4333 59
155 90 5549-03711 611 822 5255136      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160100 5348423611 611 922 5250135      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  86   221    105     86   135    172   -100   224   -162   -100   197   -139
  94   358    250     75    13    383    -80    12  -2510    -92     9  -2673
  55   424    228    -88   484    -64    -96   402    -64
 64      1 5 9295316 7820 -000  00    173 62   0          1000000100000000
142 29 84 -0 -0                          -0 -0       00000000000000002
100 60 72625247161114123010241 74     120 60 7461-0451711131030-0262 78
130 75 6862-0531611101026-0145112      95 60 70615445171213103012262 62
145 90 7463-0551611101026-0126130      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
155 90 82635655141010102415126164      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
140 80 7463-0501710131230-0216104      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  85   210     44     85   121     76    -48   333    -57    -45   240    -66
  83   455    138     89    24    117    -81    12  -1904    -94     9  -2582
  81   559    203    -81   628    -29    -91   394    -39
 65      0 1 5434110 1840 -000  00    186 73   0          1100000000000000
 27  8139 -0 -0                          -0 -0       00000000000000006
110 60 6063503818 912 930 4396 53     110 70 7563-04117 8121029 4349 63
125 75 4662-04015 8121027 3343 82      90 50 7162473817 9121029 3387 47
130 80 6162-04215 812 927 5322 91      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
140 85 6263514415 812 927 6301103      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
125 75 7063-04315 8121027 5317 90      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  84   207     59     84   105    116    -95   336    -91    -81   283    -71
  92   392    112     75   -63    112    -86    12  -2124    -96     9  -2262
  20   436     63    -87   640    -40    -96   477    -42
```

```
6      111 5552624 7810 -0111000     164 62    0         1000000000000000
8 23 -0  8 -0                          -0 -0       00000100011000002
0 80 8456463711 6131124 7339114      160105 8056-038 9 6121021 7321184
0125 6656-03811 7121223 8321154      150 80 9356-03711 6131124 7339131
0120 6156-03810 6121022-0321183      130 85 9856463711 6131124 7339114
0130 5757-04210 6121022 9263218       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
5130 64565043 9 612102110231273       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
86    220      98      86    132    164    -100    301    -106    -100    229    -166
00    391     188      92      4    217     -91     10   -4070     -99      8   -6644
38    505     293     -87    590    -59     -94    442     -96
7      1 61051332510840 -000  00    170 63    0         1000000000000000
7 14 -0 -0 -0                          -0 -0       00000000000000003
0 60 7353433215 913 828 2396 54      160 90 7053-04013 811 824 8245125
0 90 6753-03813 812 825-0283 96      130 80 7653-03614 10121024 9320 81
0 95 5953-04112 811 923-0226143      115 70 8053433415 9131028 5358 61
0100 5854-04212 810102210222156       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
5120 6154484212 911 92311222170       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
95    171      69      95     99    119    -100    307     -94    -100    227    -108
00    352     145      87   -108     79     -92     14   -1941     -93     10   -2361
73    499     433     -94    665    -38     -96    461     -46
8      126 8493526 6840 -000 000    176 68   1100         1000000000000000
3 12 -0 -0 -0                          -0 -0       41111000000000004
5 40 8148372813 9141027 0416 47      140 75 6452-03413 813 926 4346 89
5 70 6052-03314 814 928 2365 64      130 70 7651-03314 813 827 3352 73
0 80 6051-03414 813 927 3333 75      110 60 8552-03214 814 928 0384 59
5 80 6052-03414 813 927 4346 84       95 40 8452433114 814 928 1403 49
5 80 6452433513 713 926 4326103       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
88    188      89      88    103    164     -41    441     -47     -44    341     -33
50    180      50      92    -80    120     -95     13   -2884     -95     11   -1860
45    345      74     -94    556    -64     -92    494     -41
9      0 31045391412840 -0000 00 1  180 90    0         0000010000000000
2 18 -0 -0 -0                          -0 -0       00000000000000004
0 70 7637282114 8151029 2432 43      155 85 8339-02413 713 926 3384 63
5 75 7538-02313 7131026-0394 55      140 70 8538-02314 813 927 0394 48
5 80 7339-02413 7131026 2384 63      125 60 8238302214 7141128 1421 41
5 90 7738-02613 7121025 3315 74       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
0 90 8038322613 7121025-0315 76       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
89     36      75      89     17    157     -75    570     -40     -90    329     -31
65    107      75      73   -144     90     -86     28    -878     -95     18    -661
31    173      72     -89    876    -30     -94    576     -22
0      1171142412010830 -0000 00    168 59    0         1000000000000000
6 25 -0 -0 -0                          -0 -0       00000000000000003
0 80 904032221510121027 0450 35      125 75 9044-028161013 929 0363 47
5100 8241-02416 9131129 0414 41      110 70 954433281610121028 0363 41
5110 7543-0311610121028 1279 67       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
5110 7744383214 912 926 1272 89       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
0 90 8444-0281610131029 0363 53       -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
66   -102      36      66    -61     60     -96    463     -49     -85    322     -32
95    191      86      85    -37    340     -65     26    -861     -89     15    -828
23    -72      27     -75    962    -22     -90    564     -19
71     1 5 4434130 3840 -000  00    169 78    0         1000000000000100
98 30105 -0 -0                         -0 -0       21110101000000003
20 75 945343331812 12 930 6377 48    110 70 9753-035171012 929 8339 51
55 85 9255-035171111 728-0363 68     105 55 8453433418101210 30 7358 44
55 90 8554-038151011 826-0296 95      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
60 90 8454-038151011 92610296 98      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
55 95 91544539161110 82610277 96      -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
87    214      94      87    113    177     -97    235    -239    -100    208    -170
97    387     263      85    -16    135     -90     14   -2248     -98     11   -1766
74    481     246     -77    609    -49     -90    457     -41
72     114 8305414 1851 -000  00    169 82    0         1000000000000100
2 20104 -0 -0                          -0 -0       00000000000000003
0 80 6546372815 913 928 3391 53      150 85 7149-03313 813 926 5326 92
5 95 5649-03015 8121027-0387 74      130 75 6849-03013 813 926 4387 71
75100 6249-03413 8121025 7306112     110 65 6848392915 8131028 4395 47
```

```
180100 5849-03412 913 925 7306127        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
160 90 6849-03413 8121025 7306102        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  79   121     77     79    63    149    100   143    250    100   124     5
-100   500   -100     89   -57    134    -78    17  -1748    -94    12  -180
  54   365    125    -77   690    -44    -93   489    -46
 73     122 1295518 1840 -000  00    167 61   0        0000000000000000
 76 12106  8 -0                          -0 -0      00000110100000002
115 65 7451413313 610 923 2352 71      140 85 7051-03811 610 921 3254127
130 80 7351-03511 610 921 2313106      120 70 7251-03511 6101021 2313 98
140 90 7151-03711 610 921 4274123      115 70 7251413412 6101022 2333 81
150 95 7152-03910 610 920 5235157        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
165 95 7151463910 6 9 819 5235173        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  94   177     72     94   105    122   -100   421    -51   -100   273    -7
 100   295    100     92   -80    121    -95    11  -2480    -98     8  -3768
  35   436    179    -94   652    -37    -90   444    -56
 74     017 2246013 4840 -000  00    170 60   0        1000000100000000
166 29 70 -0 -0                          -0 -0      00000000000000012
120 70 726251391510121027 7370 76      160 95 7363-046141012 926-0269136
130 80 7663-042141011 825 7301 99      150 80 7964-045141011 82510281124
160100 7162-042141012 826 7322121      130 70 76525143151012 827 7306 93
170105 7263-046141012 826-0269145        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180100 7365584714 912102610276157        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  84   210     66     84   124    112    -99   336    -79    -98   259    -77
  99   351     79     69   -65    100    -74    11  -3198    -84     8  -3478
  63   510    125    -71   637    -44    -82   480    -49
 75     1111221622012830 -000  00    168 77   0        1000000000000000
 97 20 -0 -0 -0                          -0 -0      00000000000000002
155 90 6056392718 8171033 5517 47      180105 6260-03215 8181133 4466 88
175110 6058-02917 8171134 5500 64      155 95 6256-02917 9181235 4482 56
200120 6260-03414 8171131 4433116      145 85 6356422817 8171234 3500 50
215120 5259-03414 7171131 4423125        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
225125 6260493513 7171030 4416149        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  94   108     90     94    58    168    -84   532    -61    -91   339    -65
  92   209     78      3 -1348     13    -96    21  -1828    -99    14  -1829
  85   446    134    -93   725    -70    -97   557    -72
 76     125 8 97516 7840 -0000 00    157 42   0        1000110000000000
 88 12 -0 -0 -0                          -0 -0      00000000000000002
150 75 674331212013151135 0511 27      170 70 7445-0241810131131 0466 44
190110 7046-0251810131031 0456 52      150 70 694531221810131131 0511 34
230120 754538301310131026 1333125        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
210100 7445-0261711131030 1413 66        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
190 95 7544-0251710131030 0431 56        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  97    61     99     97    44    135    -98   570    -55    -97   345    -47
 100   179    114     82   -34    500    -93    29  -1136    -92    17   -903
  40   301    126    -97   839    -47    -97   559    -38
 77     113 8394428 5840 -000  00    163 55   0        0001000000000000
 45 16 -0 -0 -0                          -0 -0      00000000000000002
145 75 90423223191112 931 0452 32      150 80 9043-0231710131130 0465 39
165 90 7243-025161011 927 1418 53      140 80 924232231811121130 0452 34
185 95 8543-02615 8111026 2395 69        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
190100 7043342715 8 9 924 2372 74        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180 90 7643-02615 9101025 2395 67        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  98   107    118     98    68    186   -100   325   -164   -100   261   -105
 100   260    238     98   -73    200    -97    27  -1055    -99    17   -683
  75   375    315    -96   721    -55    -97   532    -35
 78     12412255811 1840 -000  00    166 55   0        1000000000000000
 80  8 -0 -0 -0                          -0 -0      00000000000000222
145 85 6147373012 710 822 2361 87      165 85 7547-03311 710 821 3297125
150 95 6247-03312 810 822-0297102      140 80 6747383312 710 822 3297 95
180110 6048-03412 710 822-0291127        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
195110 6747393511 7 9 820 5276159        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
180110 7447-03512 710 922-0276132        -0 -0 -0-0-0-0-0-0-0-0-0-0 -0  0
  78   159     95     78    98    152    -82   325   -119    -91   258   -127
  82   316    250     89   -59    176    -52    11  -3156    -48    10  -2600
  32   377    175    -64   654    -47    -74   484    -47
```

Herrn Prof. Dr. med. G. Autenrieth möchte ich für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die stets intensive Unterstützung meiner Arbeit danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. Mann und Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Jüngst danke ich für die freundliche Kooperation bei der Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Dr. H. Hacker gilt mein Dank für die Hilfe bei der Entwicklung von Computerprogrammen für statistische Berechnungen.

Frl. C. Ehrl danke ich für ihre technische Hilfe.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG:

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

MYOKARDIALE FUNKTION UNTER HYPERTHYREOSE
- Echokardiographische Untersuchung der linksventrikulären Funktion unter Nachlasterhöhung mit Angiotensin -

in der Medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern der Universität München unter Leitung von Prof. Dr. G. Autenrieth ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

München, den 30.5.1986

LEBENSLAUF:

Name	: Ulrich Thess	
Geburtstag/-ort	: 30.5.1959 in Bonn	
Staatsangehörigk.	: Deutscher	
Eltern	: Dipl. Ing. Walter Thess und Käthe Thess geb. Schäfer	
Schule	: 1965-1968	Volksschule Bonn-Venusberg
	1968-1977	Neusprachliches Gymnasium in Bonn mit Abschluß Abitur
Studium	: 1978-1980	Humanmedizin in Bonn
	März 1980	Ärztliche Vorprüfung
	1980-1984	Humanmedizin in München
	März 1981	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Apr. 1981	1 Monat Famulatur in der Internistischen Klinik Dr. Müller, München
	Okt. 1981	1 Monat Famulatur im Muffet Hospital, University of Californ., San Francisco
	März-April 1982	2 Monate Famulatur im Mater Misericordiae Hospital, Sydney
	Okt. 1982	1 Monat Praxisfamulatur bei Dr. Klüss, niedergelassener Internist, Dreieich
	Aug. 1983	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	1983-1984	Praktisches Jahr im Klinikum Großhadern München (Innere Medizin und Anaesthesie) und im Städt. Krankenhaus München-Schwabing (Chirurgie)
	Okt. 1984	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Febr.1985	Approbation als Arzt
Promotion	: seit 1983	Doktorand an der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern, München, unter der Leitung von Prof. Dr. G. Autenrieth